

THESIS

BONN

1969

**Zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers
beim Menschen**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

HANS-OTTO BLASBERG
aus Bielefeld

Bonn 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0061

**Zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers
beim Menschen**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

HANS-OTTO BLASBERG
aus Bielefeld

Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. med. A. H e y m e r

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 1969

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn
Direktor: Professor Dr. med. A. H e y m e r

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinen Eltern gewidmet

1. Einleitung	7
2. Die Grundidee der Arbeit	7
3. Aufbau der Arbeit	7
4. Ziel und Zwecksetzung	7
5. Methodik	10
6. Ergebnisse der Untersuchung	10
7. Zusammenfassung	10
8. Literaturverzeichnis	10
9. Anhang	10
10. Schlusswort	10
11. Bibliographie	10
12. Zusammenfassung	10
13. Literaturverzeichnis	10
14. Anhang	10
15. Schlusswort	10
16. Bibliographie	10
17. Zusammenfassung	10
18. Literaturverzeichnis	10
19. Anhang	10
20. Schlusswort	10
21. Bibliographie	10
22. Zusammenfassung	10
23. Literaturverzeichnis	10
24. Anhang	10
25. Schlusswort	10
26. Bibliographie	10
27. Zusammenfassung	10
28. Literaturverzeichnis	10
29. Anhang	10
30. Schlusswort	10
31. Bibliographie	10
32. Zusammenfassung	10
33. Literaturverzeichnis	10
34. Anhang	10
35. Schlusswort	10
36. Bibliographie	10
37. Zusammenfassung	10
38. Literaturverzeichnis	10
39. Anhang	10
40. Schlusswort	10
41. Bibliographie	10
42. Zusammenfassung	10
43. Literaturverzeichnis	10
44. Anhang	10
45. Schlusswort	10
46. Bibliographie	10
47. Zusammenfassung	10
48. Literaturverzeichnis	10
49. Anhang	10
50. Schlusswort	10
51. Bibliographie	10
52. Zusammenfassung	10
53. Literaturverzeichnis	10
54. Anhang	10
55. Schlusswort	10
56. Bibliographie	10
57. Zusammenfassung	10
58. Literaturverzeichnis	10
59. Anhang	10
60. Schlusswort	10
61. Bibliographie	10
62. Zusammenfassung	10
63. Literaturverzeichnis	10
64. Anhang	10
65. Schlusswort	10
66. Bibliographie	10
67. Zusammenfassung	10
68. Literaturverzeichnis	10
69. Anhang	10
70. Schlusswort	10
71. Bibliographie	10
72. Zusammenfassung	10
73. Literaturverzeichnis	10
74. Anhang	10
75. Schlusswort	10
76. Bibliographie	10
77. Zusammenfassung	10
78. Literaturverzeichnis	10
79. Anhang	10
80. Schlusswort	10
81. Bibliographie	10
82. Zusammenfassung	10
83. Literaturverzeichnis	10
84. Anhang	10
85. Schlusswort	10
86. Bibliographie	10
87. Zusammenfassung	10
88. Literaturverzeichnis	10
89. Anhang	10
90. Schlusswort	10
91. Bibliographie	10
92. Zusammenfassung	10
93. Literaturverzeichnis	10
94. Anhang	10
95. Schlusswort	10
96. Bibliographie	10
97. Zusammenfassung	10
98. Literaturverzeichnis	10
99. Anhang	10
100. Schlusswort	10

G l i e d e r u n g

Seite

A) EINLEITUNG	7
I. Die klinische Bedeutung des Wasserstoffwechsels	7
II. Methoden zur Messung des Gesamtkörperwassers	7
a) Ein- und Ausfuhrkontrollen	7
b) Desikkation	8
c) Messung nach dem archimedischen Prinzip	8
d) Verdünnungsmethoden	9
B) DIE VERDÜNNUNGSMETHODE MIT ISOTOPEN DES WASSERSTOFFS	11
I. Deuterium	11
II. Tritium	11
a) Physikalische Eigenschaften	11
b) Physiologische Eigenschaften	12
c) Messung des Tritiums	14
1. Zinksulfid-Schirm	14
2. Gasphasenmessung	14
3. Szintillationsmessung	15
i. Szintillationszähler	15
ii. Szintillations-Flüssigkeit	16
iii. Lösch- oder Quench-Effekt	18
iv. Nulleffekt	20
C) EXPERIMENTELLER TEIL	22
I. Untersuchungsgut	22
II. Versuchsdurchführung	22
III. Aktivitätsmessung	25
IV. Statistische Auswertung	27

	Seite
V. Voruntersuchungen	31
a) Meßvolumen	31
b) Lösch- oder Quencheffekt	31
1. Reduzierung durch Probenaufbereitung	31
2. Messung mit externem und internem Standard	37
D) ERGEBNISSE	40
I. Normalkollektiv	40
a) Männer	44
b) Frauen	44
c) Altersabhängigkeit	44
II. Patienten mit Wasserretention	48
III. Patienten mit Adipositas und Untergewicht	50
a) Adipositas	50
b) Untergewicht	51
IV. Krankheiten mit erhöhtem Ganzkörperwasser (GKW)	52
E) DISKUSSION	54
I. Methode	54
II. Ergebnisse	56
a) Normalkollektiv	56
b) Patienten mit Wasserretention	59
c) Patienten mit Adipositas und Untergewicht	61
d) Krankheiten mit erhöhtem Ganzkörperwasser (GKW)	62
F) ZUSAMMENFASSUNG	64
G) LITERATURVERZEICHNIS	68

A) EINLEITUNG

I. Die klinische Bedeutung des Wasserstoffwechsels

Der Wasserhaushalt des menschlichen Körpers ist bei vielen Krankheiten gestört und gewinnt dadurch für den Kliniker praktische Bedeutung. Wasser macht fast zwei Drittel des Körpergewichtes aus und schon relativ kleine prozentuale Abweichungen von der Norm finden deshalb ihren Ausdruck in deutlichen Schwankungen des Körpergewichtes.

Das Verständnis der Pathogenese von Krankheiten mit abnorm hohem oder erniedrigtem sowie stark schwankendem Körpergewicht erfährt daher durch die genaue Kenntnis des Wasserstoffwechsels eine wesentliche Bereicherung. Insbesondere gilt dies für kardiale und hepatogene Dekompensationszustände, akute und chronische Nierenerkrankungen, Tumoren und Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus und Schilddrüsenfunktionsstörungen. Über die Diagnostik hinaus erlangt das Wissen um den Wasserstoffwechsel insbesondere bei der Behandlung von Schock- und Kollapszuständen im Zusammenhang mit der Elektrolyttherapie größte Bedeutung.

Der Mangel an geeigneten Methoden zur Bestimmung des Wassergehalts am lebenden Menschen ließ bis vor wenigen Jahren keine genaueren Untersuchungen zu.

II. Methoden zur Messung des Gesamtkörperwassers

a) Ein- und Ausfuhrkontrollen

Eine grobe Abschätzung des Wasserstoffwechsels läßt sich durch kontinuierlich durchgeführte Körpergewichtsmessungen erreichen, wenn gleichzeitig die Flüssigkeitsein- und -ausfuhr genau registriert werden. Bei der Einfuhr muß außer den zugeführten Flüssigkeitsmengen noch das durch Oxydation von Nahrungsmitteln entstandene Wasser

berücksichtigt werden, das nach WOLF mit 350 ml zu berechnen ist. Der gleiche Autor gibt für den Wasserverlust mit dem Urin 700-1000 ml, mit den Faeces 150 ml, durch die Perspiratio insensibilis der Haut 500 ml und durch die Atemluft über die Lunge 500 ml an.

b) Desikkation

Die erste direkte Bestimmung des Gesamtkörperwassers gelang durch die postmortale trockene Destillation (Desikkation) menschlicher und tierischer Organe und Körper. Diese vor über hundert Jahren erstmals angewandte Methode (von BEZOLD 1857, BISCHOFF 1863) dient noch heute zu Vergleichszwecken mit modernen, intravital durchführbaren Messungen, wobei die Werte für das GKW (Gesamtkörperwasser) zwischen 53,8 und 67,9 % des Körpergewichtes liegen (SIEBECK, SKELTON, JOB u. Mitarb., MITCHELL u. Mitarb.).

c) Messung nach dem archimedischen Prinzip

Von den in vivo-Bestimmungen läßt die bereits erwähnte, auf der Kalkulation der Wasser-Elektrolyt-Balance basierende, Methode wegen ihrer ungenügenden Genauigkeit und Reproduzierbarkeit nur eine annähernde Schätzung des Wassergehaltes zu (LAVIETES u. Mitarb.).

Demgegenüber erbrachte die auf den grundlegenden Untersuchungen von BEHNKE u. Mitarb. fußende Bestimmung des GKW aus der Körperdichte sehr exakte Werte. Aufbauend auf der Voraussetzung, daß der menschliche Körper in einen fettfreien Anteil, die sogenannte "lean body mass", mit einem nahezu konstanten Wassergehalt von $72 \pm 1\%$ des Körpergewichtes und eine veränderliche Menge Fettgewebe unterteilt werden kann, bestimmten PACE u. Mitarb. den Wassergehalt durch Messungen des spez. Gewichtes des Gesamtkörpers nach dem archimedischen Prin-

zip. Die erforderlichen Unterwasserwägungen und die zur Korrektur notwendigen Restluftbestimmungen des Respirations- und Verdauungstraktes erschwerten aber die praktische Anwendung dieser Methode und verhinderten ihre routinemäßige Anwendung in der Klinik (PAWAN, BÜTTNER u. Mitarb.).

d) Verdünnungsmethoden

Die heute allgemein angewendeten Körperwasserbestimmungen am lebenden Körper basieren auf der Verdünnungsmethode. Hierbei wird eine Spürsubstanz ("tracer") inkorporiert, die sich in dem gesuchten Verteilungsraum gleichmäßig verteilt. Die Tracerdosis muß mengenmäßig genau definiert und auch nach der homogenen Verteilung im gesuchten Volumen noch gut meßbar sein. Sind diese Vorbedingungen erfüllt, so läßt sich nach der Formel $C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$ das Verteilungsvolumen errechnen, wobei C_1 und V_1 Konzentration und Menge der Tracersubstanz und C_2 deren meßbare Konzentration nach gleichmäßiger Verteilung in dem unbekannten Volumen V_2 bedeuten. Daraus folgt: $V_2 = \frac{C_1 \cdot V_1}{C_2}$ (vergl. MOORE u. Mitarb.). Für eine Anwendung am lebenden Organismus stellen sich zusätzlich folgende Forderungen an die Tracersubstanz:

1. schnelle, gleichmäßige und ausschließlich auf die zu messenden Flüssigkeitsanteile beschränkte Verteilung,
2. physiologisch inertes Verhalten,
3. Fehlen toxischer Nebenwirkungen,
4. kein Einfluß auf die Flüssigkeits- und Elektrolytverteilung,
5. langsame Ausscheidung aus dem Körper (LEVITT u. Mitarb.).

Für klinische Zwecke sollte außerdem der personelle, apparative und finanzielle Aufwand möglichst niedrig sein, damit die Methode als Routineverfahren Verwendung finden kann.

In der Vergangenheit wurden viele Stoffe als Tracersubstanzen herangezogen, von denen jedoch ein großer Teil bald wieder verworfen wurde, weil sie den oben genannten Forderungen nur ungenügend entsprachen. Hierzu gehören Kalium und verschiedene Sulfonamide. Auch die Durchführung der Methode mit Harnstoff wurde bald wieder fallengelassen, weil sie an eine gleichbleibende Produktion und Exkretion von endogenem Harnstoff gebunden ist, was zum Beispiel bei renalen und fiebrigen Erkrankungen nicht zutrifft. Bessere Ergebnisse erlangte man mit dem Analgeticum Antipyrin (SOBERMANN u. Mitarb.), wobei aber eine individuell unterschiedliche Metabolisierung und Bindung an die Plasmaeipweiße (bis 10 %) berücksichtigt werden muß (PAWAN, LEVITT u. Mitarb.). Die Verwendung des Antipyrin-Derivates NAAP (N-acetyl, 4-amino-antipyrin) durch BRODIE u. Mitarb. (1951) brachte wegen der viel geringeren Plasmabindung einen weiteren Fortschritt (MOENS u. Mitarb.). In neuerer Zeit wurden mit Aethanol als Tracersubstanz Ergebnisse erzielt, die mit denen der NAAP-Methode gut übereinstimmen (LEVITT u. Mitarb.).

Erst mit der Verwendung von Wasserstoffisotopen, die den Forderungen an eine Spürsubstanz für die Wasserverteilung in hohem Maße genügen, konnten die Methoden zur GKW-Bestimmung so vereinfacht werden, daß eine breitere Anwendung möglich wurde.

B) DIE VERDÜNNUNGSMETHODE MIT ISOTOPEN DES WASSERSTOFFS

I. Deuterium

Im Jahre 1934 führten HEVESY und HOFER zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers die Verdünnungsmethode mit Isotopen des schweren Wassers ein. Sie bestimmten die Konzentration von Deuterium (D), einem stabilen Isotop des Wasserstoffs, das 1932 von UREY entdeckt worden war (RIESENFELD), mit dem Massenspektrographen. MOORE und Mitarbeiter verwendeten erstmals Deuteriumoxyd (D_2O) zur Bestimmung des GKW am Menschen. Wegen seiner chemischen und biologischen Ähnlichkeit mit H_2O wurde es als ideale Tracersubstanz angesehen (LEVITT u. Mitarb.).

D_2O ist in der erforderlichen Konzentration atoxisch, seine biologische Halbwertszeit beträgt ca. 9 Tage, der Austausch der Deuteriumatome gegen Wasserstoff beträgt weniger als 5 % (BÜTTNER u. Mitarb.). Wegen der Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Deuteriumoxydes blieb aber seine Verwendung zur GKW-Messung größeren Laboratorien vorbehalten.

II. Tritium

a) Physikalische Eigenschaften

Das 1939 entdeckte radioaktive Wasserstoffisotop Tritium (H^3) (PINSON) wurde 1947 erstmals von PACE und Mitarbeitern zur GKW-Bestimmung am Menschen verwendet. Der Vorteil des Tritiums gegenüber dem Deuterium liegt in der wesentlich einfacheren Bestimmungsmethode. Tritium ist ein radioaktives Isotop des Wasserstoffs mit einer physikalischen Halbwertszeit (HWZ) von 12,26 Jahren und einer Beta-Maximalenergie von 0,018 MeV. Die maximale Reichweite dieser weichen Beta-Strahlung beträgt im Körpergewebe nur 6μ ; 90 % der Strahlung

werden bereits innerhalb von 1μ Gewebe absorbiert; γ -Strahlung wird nicht emittiert (BRUNNER). In der Natur entsteht Tritium nur in Spuren durch Einwirkung schneller Neutronen der Höhenstrahlung auf den Luftstickstoff (SCHWIEGK und TURBA). Als maximal zulässige Belastung des Menschen für Tritium wurde im Jahre 1959 von der International Commission on Radiological Protection (ICRP) ein Wert von $1000\mu\text{Ci}$ HTO im Körpergewebe oder $2000\mu\text{Ci}$ HTO im Gesamtkörper empfohlen.

In den zur Bestimmung des GKW notwendigen Konzentrationen sind wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von etwa 10 Tagen nach Inkorporation von Tritiumwasser keine Organschäden zu erwarten. Wie bei allen radioaktiven Substanzen sollte aber trotzdem die verabfolgte Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden.

b) Physiologische Eigenschaften

Tritium kann zur Bestimmung des GKW entweder in elementarer Form als Gas (T_2 oder HT) oder in Verbindung als Tritiumwasser (HTO) verabreicht werden. Während bei einer Inhalation von T_2 oder HT nur ein sehr kleiner Anteil im Körper verbleibt (bis 5 %), ist die Inkorporation von HTO fast quantitativ (BRUNNER). HTO kann parenteral oder oral verabreicht werden, wird aber auch durch die Haut oder die Lunge aufgenommen. Seine Konzentration ist nach kurzer Zeit in allen Körperflüssigkeiten gleich (PINSON und ANDERSON, GERHARDT und FEINE). Der Nachweis des inkorporierten Tritiums kann deshalb in den Körperausscheidungen (Urin, Schweiß, Faeces, Expirationsluft) ebenso erfolgen wie im Blutplasma oder anderen Körperflüssigkeiten. Nach MOORE wird bei der Bestimmung des GKW mit Isotopen-Verdünnungsmethoden der gesamte austauschbare Wasserstoff gemessen. Dieser Wert wird dann auf das Verteilungs-

volumen des Körperwassers bezogen. Der Anteil des austauschbaren Wasserstoffs, der nicht in Wassermolekülen vertreten ist (-OH, -COOH, -SH), beträgt, bezogen auf das Wasservolumen, weniger als 1 % des GWK. Zudem verläuft der Prozeß des Einbaus von Wasserstoff in Fette und Proteine so langsam, daß er im Vergleich mit der großen Menge schnell austauschbaren Wasserstoffs (ca. 2 kg) vernachlässigt werden kann (MOORE u. Mitarb., HEVESY u. JACOBSON).

Der Zeitpunkt der vollständigen und homogenen Verteilung des inkorporierten Tritiums - dieses sogenannte Verteilungsgleichgewicht muß für die Bestimmung vor- ausgesetzt werden - wird von HEVESY bei Messung im Serum mit einer Stunde post injectionem angegeben. Andere Autoren geben zwei Stunden und mehr an (SIMPSON und TOTHILL). Im Urin besteht ein Verteilungsgleichgewicht frühestens 4 Stunden nach Gabe von HTO (GERHARDT und FEINE), unter pathologischen Verhältnissen möglicherweise erst nach 6 - 8 Stunden (VAUGHAN u. Mitarb., ROBERTS u. Mitarb., O'MEARA u. Mitarb., EDELMAN u. Mitarb., PINSON). Über die biologische Halbwertszeit als Maß für die Geschwindigkeit der Elimination des HTO werden je nach Stoffwechsellage unterschiedliche Angaben gemacht. Die größte beobachtete Streuung der Werte betrug 4 - 18 Tage (BUTLER und LEROY). Dabei wird über einen Einfluß von der Außentemperatur, vom Alter des Probanden und der Menge des gegebenen Tritiums ebenso berichtet wie über die Abhängigkeit vom Trinkverhalten des Probanden während der Bestimmung (HERZER und HABERICH). Der Mittelwert der biologischen HWZ liegt zwischen 9 und 14 Tagen (MOENS u. Mitarb.).

c) Messung des Tritiums

Die Tritiumaktivität wird heute meist in einem Flüssigkeitsszintillationszähler gezählt.

1. Zinksulfid-Schirm

Schon zu Beginn der Erforschung der Radioaktivität hat die Szintillationszählung eine wichtige Rolle gespielt. Es zeigte sich, daß alle ionisierenden Strahlen, wenn sie auf bestimmte feste oder flüssige Stoffe auftreffen, diese zu kurzzeitigem Leuchten, Lumineszens oder Szintillation, anregen. So wurden bereits im Jahre 1908 alpha-Teilchen mit Hilfe eines Zinksulfid-Schirmes gezählt.

2. Gasphasenmessung

Dann folgte die Messung in der Gasphase mit dem Geiger-Müller Zählrohr, dem Proportionalzählrohr und der Ionisationskammer. Diese Messungen beruhen auf dem Prinzip, daß radioaktive Strahlung in einem Gasraum eine Ionisation bewirkt und der dadurch entstandene Strom nach Anlegen einer Spannung gemessen werden kann. Bei der Ionisationskammer ist die angelegte Spannung noch ausreichend, alle erzeugten Elektronen und Ionen zu erfassen. Der Ionisationsstrom entspricht somit genau der Zahl der entstandenen Ionenpaare.

Bei Erhöhung der Elektrodenspannung wirkt jedes der bei der primären Ionisation gebildeten Elektronen selbst wiederum ionisierend. Der resultierende Entladungsstrom ist beim Proportionalzählrohr proportional der Zahl der erzeugten Ionenpaare. Wegen ihrer verschieden starken Ionisation sind verschiedene Strahlenarten voneinander unterscheidbar.

Beim Geiger - Müller - Zählrohr ist eine solche Unterscheidung nicht möglich, da die angelegte Spannung bereits so hoch ist, daß der gemessene Entladungsstrom, der bei diesem Zählrohr über einen hohen Widerstand abfließt und nach dem Ohmschen Gesetz einen elektronisch meßbaren Spannungssstoß liefert, unabhängig von der Zahl der Primärionen ist (SCHMEISER, WESTPHAL).

3. Szintillationsmessung

i. Szintillationszähler

Schließlich hat sich aber wegen der höheren Empfindlichkeit und der Einfachheit der Methode die Messung mit Szintillationszählern als Routinebestimmung durchgesetzt.

Wenn lumineszierende Stoffe, auch Phosphore genannt, aus großen durchsichtigen Kristallen oder, wie im Falle der Messung der weichen beta-Strahlung des Tritiums, aus Lösungen in Flüssigkeiten bzw. Kunstharzen bestehen, können die Lichtblitze mit Hilfe von Photozellen gezählt werden. Die in der Photozelle durch den photoelektrischen Effekt freigemachten Elektronen werden zum Zwecke der Verstärkung durch einen Elektronenvervielfacher geschickt, der beim Auftreffen jedes einzelnen Elektrons einen meßbaren Stromstoß liefert. Diese Stromstöße werden dann als Impulse gezählt.

Photozelle und Elektronenvervielfacher sind als sogenannter Photomultiplier zu einer Einheit zusammengefaßt. In Kombination mit einem kristallinen Phosphor bildet er den Kristall-Szintillationszähler, mit einem flüssigen Phosphor den Flüssigkeits-Szintillationszähler

(SCHWIEGK und TURBA, BRODA, SCHMEISER). Für die Messung der sehr weichen beta-Strahlung des Tritiums mit ihrer geringen Reichweite wird heute überwiegend der Flüssigkeits-Szintillationszähler verwendet, bei dem die zu messende Aktivität unmittelbar in die Szintillations-Flüssigkeit eingebracht wird.

ii. Szintillations-Flüssigkeit

Die Szintillations-Flüssigkeit besteht aus zwei Bestandteilen, einem löslichen Stoff, dem eigentlichen Phosphor oder Szintillator, und dem Lösungsmittel. Das Lösungsmittel absorbiert die Energie, die von jedem radioaktiven Impuls in die Lösung gebracht wird, und überträgt sie auf den Szintillationsstoff, der sie in Lumineszenzstrahlung (= Photonen) umwandelt. Diese Photonen treffen auf die Photozelle und setzen dort Photoelektronen frei. Vielfach muß der Szintillationsflüssigkeit noch ein zweiter Leuchtstoff zugegeben werden, um die Wellenlänge des vom ersten Leuchtstoff emittierten Lichtes in eine für die Photokathode günstigere, das heißt längere, Wellenlänge umzuwandeln (sogenannte Emissionswandler).

Die Anzahl der in der Literatur beschriebenen Szintillationslösungen geht inzwischen in die Hunderte und nimmt weiterhin ständig zu. Das ist zu verstehen, wenn man bedenkt, daß das Impulshöhenspektrum, das heißt die für jedes Radio-Isotop charakteristische Verteilung der Impulsenergien durch unbefriedigende Lösungsmittel erheblich verändert werden kann.

Nicht nur ungeeignete Lösungsmittel, sondern auch die mit der zu messenden Flüssigkeit möglicherweise eingebrachten Verunreinigungen oder Verfärbungen, ja sogar das Wasser im HTO rufen solche Veränderungen des Impulsenergie-Spektrums hervor, die unter dem Begriff Löschung oder "Quench effect" zusammengefaßt werden.

Eine gute Szintillations-Flüssigkeit sollte folgende Forderungen erfüllen und außerdem möglichst preiswert und einfach herstellbar sein:

1. Die Absorption der radioaktiven Strahlung im Lösungsmittel sollte groß sein, um einen hohen Wirkungsgrad zu erzielen.
2. Ein möglichst großer Teil der absorbierten Energie sollte in Fluoreszenzstrahlung umgewandelt werden. Diese wiederum soll innerhalb der Lösung möglichst wenig absorbiert werden, das heißt, der Quench soll möglichst gering sein.
3. Das Spektrum des Fluoreszenzlichtes muß der spektralen Empfindlichkeit der Photokathode des Photomultipliers angepaßt sein.
4. Die Leuchtdauer des Szintillators soll außerordentlich kurz sein, da davon die Impulsdauer des Multipliers abhängt, was für das Auflösungsvermögen, insbesondere im Hinblick auf die Koinzidenzschaltung (siehe später), von Bedeutung ist.
5. Die Löslichkeit darf nicht oder nur möglichst wenig durch die zu messende Flüssigkeit oder durch notwendige Temperaturen be-

einträchtigt werden
(SCHMEISER, HAYES u. Mitarb., KALLMANN u.
Mitarb., RAPKIN, FÜNFER und NEUERT).

iii. Lösch- oder Quench-Effekt

Der Lösch- oder Quench-Effekt einer Szintillationslösung bewirkt 1. eine Absorption von radioaktiven Impulsen und 2. eine Verminderung der registrierten Impulsenergien, das heißt eine Verschiebung des Energiespektrums in den niederenergetischen Bereich. Die Größe des Quencheffektes setzt sich zusammen aus dem $F a r b - q u e n c h$, der mit der visuell wahrnehmbaren Färbung der Szintillationslösung zunimmt, und dem $c h e m i s c h e n Q u e n c h$, der von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Lösung und ihrer Konzentration abhängig ist.

Die Spektrumverschiebung durch den Quench macht bei der Impulshöhenanalyse mit dem Flüssigkeits-Szintillationszähler Korrekturen entsprechend dem Ausmaß des Löscheffektes erforderlich. Zur Bestimmung des Quench-Effektes wird eine Reihe von Meßproben hergestellt, die eine genau bekannte und konstante Menge Tritium und steigende Mengen löschender Substanzen enthalten. Bei der Messung der Proben im Flüssigkeits-Szintillationszähler entspricht die Abnahme der pro Zeiteinheit gemessenen Impulse dem Ausmaß der Impulsabsorption, während gleichzeitig die Spektrumverschiebung in Abhängigkeit von der Menge der Quench-Substanz ermittelt werden kann. Aus diesen Daten wird eine $Q u e n c h k u r v e$ konstruiert, die das Ausmaß des Quench-Effektes in Relation zur jeweiligen Konzentration der Quench-Substanz zeigt. Anhand dieser Kurve läßt sich bei bekannter Aktivi-

tät einer Lösung deren Quench ermitteln.

In dem bei der Messung von Tritium in Urin interessierenden Bereich verläuft die Quench-Kurve nahezu geradlinig, so daß sie auch zur Korrektur der Aktivitätsmessungen von Lösungen mit unterschiedlichen Quench-Substanzen Verwendung finden kann.

Praktisch wird zur Herstellung einer Quenchkurve für Urinproben als Quench-Substanz gerne FeCl_3 verwendet, das in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften etwa denen der im Urin auftretenden Quench-Substanzen entspricht.

Bei der Bestimmung des Tritium-Gehaltes einer Probe wird eine exakte Menge davon in ein Meßgläschen mit Szintillations-Flüssigkeit pipettiert und die Aktivität im Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen. Um die Größe des Quencheffektes zu ermitteln, wird die Probe anschließend nochmals gemessen, diesmal zusammen mit einer genau bekannten Aktivität. Diese Aktivität wird entweder direkt in die Meßprobe eingegeben ("I n t e r n e r S t a n d a r d") oder von außen an das Meßgläschen herangebracht ("E x t e r n e r S t a n d a r d") und die durch den Quench der Meßprobe bewirkte Herabsetzung der bekannten Impulsrate des Standards bestimmt. Diese dient dann zur Korrektur der ersten Aktivitätsmessung und zur Bestimmung des wahren Tritiumgehaltes. Die Methode des internen Standards ist wegen der erforderlichen Pipettierung der Aktivität mit einer zusätzlichen Fehlerquelle behaftet und zeitraubender als die Verwendung eines externen Standards.

iv. Nulleffekt

Ein allgemeiner Nachteil der Szintillationszähler liegt in ihrem vergleichsweise hohen Leerwert oder Nulleffekt, der einerseits durch die Höhenstrahlung oder eine möglicherweise bestehende radioaktive Verseuchung der Umgebung bedingt ist. Diese Fehlerquelle kann durch eine sorgfältige B l e i - a b s c h i r m u n g wenigstens teilweise ausgeschaltet werden.

Andererseits beruht der Nulleffekt auf spontanen Emissionen von Elektronen aus der Photokathode des Vervielfachers als Folge ihrer Wärmebewegung im Metall. Da diese spontanen Impulse durchschnittlich kleiner sind als echte Impulse, können sie durch eine geeignete D i s k r i m i n a t o r - e i n s t e l l u n g, bei der Impulse unter einer wählbaren Mindestgröße nicht gemessen werden, weitgehend von den echten Impulsen getrennt werden.

Weiterhin kann durch S t e i g e r u n g d e r L i c h t e m p f i n d l i c h k e i t der Photokathode die Anzahl der Photoelektronen je einfallendes Photon vermehrt werden, wodurch die Differenz zwischen echten und thermisch bedingten Impulsen vergrößert wird.

Schließlich kann die Wärmebewegung durch K ü h l u n g d e s P h o t o m u l t i p l i e r s, zum Beispiel durch Einbringung in ein Kühlaggregat, reduziert und endlich durch K o i n z i d e n z - s c h a l t u n g zweier Photomultiplier die Zählung von Störimpulsen vermindert werden. Bei der Koinzidenzschaltung erfolgt eine Registrierung nur dann, wenn beide Photozellen genau gleichzeitig je

einen Stromstoß liefern, was bei echten Lichtblitzen im Kristall immer, bei einseitiger Elektronenemission in einem der beiden Vervielfacher jedoch niemals der Fall ist (SCHMEISER).

C) EXPERIMENTELLER TEIL

I. Untersuchungsgut

Bei stationär behandelten Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Bonn wurde der Wasserstoffwechsel nach dem Verdünnungsprinzip untersucht, wobei Tritium-Wasser (HTO) als Tracer-Substanz diente und durch Flüssigkeits-Szintillationsmessung die Tritiumaktivität im Urin bestimmt wurde.

Die berichteten Ergebnisse stammen von Untersuchungen an 39 Frauen zwischen 16 und 76 Jahren und von 35 Männern zwischen 17 und 63 Jahren, die wegen verschiedener Krankheiten behandelt wurden.

II. Versuchsdurchführung

Vor Versuchsbeginn wurden jeweils Körpergröße und Gewicht der Patienten gemessen und die Stärke des subkutanen Fettgewebes untersucht. Nach anfänglichen methodischen Untersuchungen wurden bezüglich der Flüssigkeitsaufnahme keine besonderen Auflagen erteilt. Nach oraler Gabe des Tritiumwassers wurden die einzelnen Urinportionen getrennt gesammelt, wobei der jeweilige Zeitpunkt des Wasserlassens den Bedürfnissen und Gewohnheiten der Patienten überlassen blieb. Zeitpunkt und Menge der einzelnen Urinfraktionen wurden notiert.

Zur oralen Applikation wurde Tritiumwasser aus dem Radiologischen Zentrum Amersham, England, verwendet, das in Ampullen zu 5,5 mCi/ml abgefüllt war. Es wurden zwischen 0,275 mCi und 0,55 mCi verabreicht. Zur Vermeidung größerer Abfallmengen an HTO wurde über den ganzen Zeitraum nicht immer die exakt gleiche Aktivitätsmenge pro Patient gegeben.

Je nach der Dauer des Untersuchungszeitraumes können renale und extrarenale Wasserverluste das Ergebnis beeinflussen. Nicht berücksichtigte Verluste von Tritium aus dem Körper führen zu einer scheinbaren Erhöhung des gemessenen Verteilungsraumes und damit des ermittelten GKW. Der renale Wasserverlust kann durch vollständige Urinsammlung errechnet und beim Ergebnis berücksichtigt werden. Schwieriger sind die extrarenalen Wasserverluste in der Atemluft, durch die Haut, in den Faeces usw. zu erfassen. Zur Beurteilung des unmerklichen Tritiumverlustes während des Untersuchungszeitraumes wurde deshalb bei einer Anzahl von Patienten die Periode der Urinsammlung bis zu 48 Stunden ausgedehnt. Falls während dieser Zeit ein ins Gewicht fallender Verlust an Tritium aus dem Körper auftritt, müßte das GKW eine entsprechende Anstiegstendenz zeigen. In Abb. 1 sind die Ganzkörperwasser-Mengen, berechnet anhand der aufeinanderfolgenden Urinproben und ausgedrückt in % des Körpergewichtes, von 24 Patienten aus der Gruppe ohne Verschiebung des Wasserhaushaltes in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt.

Zum besseren Vergleich wurden alle Kurven in einen angenommenen Mittelbereich gelegt. Dabei zeigt sich, daß der terminale Anstieg, der einen deutlichen Aktivitätsverlust anzeigt, zu recht unterschiedlichen Zeitpunkten einsetzt. Das stimmt mit den oben beschriebenen sehr differierenden Berichten über die biologische Halbwertszeit überein. Eine Erklärung dafür könnte im verschiedenen Trinkverhalten der Patienten (ROBERTS u. Mitarb.), unterschiedlichen Resorptionsverhältnissen im Magen-Darm-Trakt, unterschiedlicher Perspiration usw. liegen.

Jedenfalls erscheint es gerechtfertigt, GKW-Werte, die auch 8 oder 10 Stunden nach Gabe der Aktivität noch im Fehlerbereich der Werte zwischen 4 und 8 Stunden liegen, zu berücksichtigen. Bei einigen Patienten liegen diese

GKW



Abb. 1: Ergebnisse der GKW-Bestimmungen aus einzelnen Urinproben in Abhängigkeit von der Zeit (25 Patienten aus dem Normalkollektiv. Zum besseren Vergleich wurden alle Kurven in einen angenommenen Mittelbereich gelegt.)

späten Werte als Zeichen eines beginnenden Tritiumverlustes bereits außerhalb der Norm und können somit nicht verwertet werden.

Die Abbildung zeigt weiterhin ein deutlich unterschiedliches Verhalten der Kurven in den ersten Stunden nach Verabreichung des HTO. Die bei der Mehrzahl der Versuche anfänglich hohen GKW-Werte sind bedingt durch die ersten geringen Aktivitätsmengen, die die ableitenden Harnwege vor dem Erreichen eines homogenen Verteilungsgleichgewichtes passieren und dadurch einen zu großen Verteilungsraum vortäuschen.

Die bei einigen Kurven auftretenden anfangs deutlich erniedrigten Werte für das GKW deuten auf eine zu hohe Urinaktivität und sind dadurch bedingt, daß nach Resorption des HTO aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut vor der vollständigen Verteilung auf den extra- und intrazellulären Flüssigkeitsraum eine beschleunigte Ausscheidung über die Nieren erfolgt (von THREEFOOT als "blinking" bezeichnet). HERZER und HABERICH beobachteten das gleiche Phänomen bei Tierversuchen und führen es auf früh einsetzende gegenregulatorische Mechanismen zurück.

III. Aktivitäts-Messung

Bei der angegebenen Tritiumaktivität erwies sich bei der Herstellung des Vergleichspräparates, das zu jeder Versuchsreihe neu hergestellt wurde, die Verdünnung 1 : 20 000 meßtechnisch als besonders günstig. Bei der zu Vergleichszwecken durchgeführten Aktivitätsmessung mit internem Standard benutzten wir geeichtes Tritium-Wasser der Packard Instrument Company und gaben jeder Probe etwa $0,05 \mu\text{Ci}$ zu. Die Szintillations-Flüssigkeit wurde aufgrund der im Technical Bulletin von Packard veröffentlichten Arbeiten wie folgt zusammengestellt: 0,3 g POPOP, 7 g PPO

und 100 g Naphthalin wurden in 1 000 ccm Dioxan p.a. in Lösung gebracht und in lichtundurchlässigen Flaschen aufbewahrt.

Zu 18 ml Szintillationsflüssigkeit wurden 2ml des zu messenden Urins gegeben, wobei pro Urinfraktion jeweils drei Proben angesetzt wurden. Es fanden nur Probenröhrchen aus Glas Verwendung. Da viele Patienten gleichzeitig auch Gammastrahler von kurzer physikalischer Halbwertszeit zur Bestimmung des austauschbaren Na, K und Cl erhalten hatten, wurden die Proben vor der Messung im Dunkeln solange aufbewahrt, bis außer Tritium keine Radioaktivität mehr nachweisbar war, mindestens jedoch vier Wochen lang. Durch die Aufbewahrung im Dunkeln wurde eine Einwirkung von direktem Sonnenlicht oder Kunstlicht auf die Lumineszenz, wie sie in der Literatur beschrieben wird (SCHIEFERDECKER), vermieden. Gemessen wurde die Tritiumaktivität in einem Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer der Packard Instrument Company, in den nachträglich ein externer Standard (137 -Caesium) eingebaut worden war. In einem luftdichten System aus Kunststoffschläuchen wird bei dieser Anordnung die umschlossene Strahlenquelle durch An- und Absaugen hin und her bewegt. Jede Meßprobe wird automatisch zweimal gemessen, zunächst über einen vorwählbaren Zeitraum ohne externen Standard, wobei sich die Caesium-Quelle hinter einer Bleiabschirmung befindet. Anschließend wird die Strahlenquelle automatisch in unmittelbare Nähe der Meßprobe gebracht und über eine Minute die Impulszahl (Meßprobe + externer Standard) gemessen.

Folgende Meßeinstellung erwies sich als besonders günstig:

	Gain	Window
I	50	A-B 60-1000
II	8	C-D 200-1000
III	1	E- 300- ∞

Diese Einstellung eignet sich besonders für die gleichzeitige Messung von Tritium in Kanal I und 14-C in Kanal II, wobei Kanal III den 137-Cs Impulsen des externen Standards vorbehalten bleibt, um anhand der oben beschriebenen Quench-Kurve als Maßzahl für die Größe des Löscheffektes zu dienen.

Bei dieser Einstellung betrug die Ausbeute von Tritium im niederenergetischen Kanal über 30 %.

Jedes Gläschen wurde dreimal 10 Minuten lang gemessen, der Mittelwert der drei Messungen errechnet und dann das arithmetische Mittel aus den Mittelwerten der drei Proben je Urinfraktion gebildet, sodaß einerseits eine Kontrolle der Genauigkeit der Pipettierung, andererseits auch der Konstanz der Aktivitätsmessungen möglich war. Die so erhaltenen "gequenchten" Impulsraten wurden anhand der Eichkurve auf die "ungequenchten" Zerfallsraten umgerechnet und zu der Zerfallsrate des Vergleichspräparates unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors ins Verhältnis gesetzt. Als Ergebnis errechnet sich der Verteilungsraum des verabreichten Tritiumwassers als Maß für das Gesamtkörperwasser.

IV. Statistische Auswertung

Es hat sich eingebürgert, das Gesamtkörperwasser (GKW) in Prozent des Körpergewichtes (KG) anzugeben. Die Körperoberfläche, die von einigen Autoren bevorzugt wird, ist nach SOBERMANN als Bezugsgröße dem Körpergewicht durchaus nicht überlegen.

Bei den folgenden statistischen Betrachtungen erfolgt die Bezeichnung der Symbole in Anlehnung an MOORE u. Mitarb.:

X: jeder einzelne Wert für das Körpergewicht

$\bar{x}$: das arithmetische Mittel der Körpergewichte innerhalb des Kollektivs

x: die Abweichung jedes einzelnen Gewichtes von $\bar{x}$

Y: jeder einzelne Wert für das Gesamtkörperwasser
 $\bar{y}$: das arithmetische Mittel der GKW-Werte innerhalb des Kollektivs
y: die Abweichung jedes GKW-Wertes von $\bar{y}$
n: die Anzahl der Patienten innerhalb des Kollektivs
x: Summe von $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$

Der üblicherweise verwendete arithmetische Mittelwert zum Beispiel der Körpergewichte ist danach wie folgt definiert:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Bei biologischen Kollektiven ist dieser mathematische Mittelwert wenig aussagekräftig, da auch bei einheitlichen Populationen die gemessenen Werte immer deutlich um diesen Mittelwert streuen. Aufgrund der Theorie der Normalverteilung ist man daher übereingekommen, zusätzlich zu dem arithmetischen Mittel den sogenannten 2 σ -Bereich anzugeben, in dem 95,5% aller Messungen dieses Kollektivs liegen.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

Der Grad der Abhängigkeit des Gesamtkörperwassers vom Körpergewicht wird durch den Korrelationskoeffizienten

$$r = \frac{\sum x \cdot y}{\sqrt{(\sum x^2) \cdot (\sum y^2)}}$$

ausgedrückt.

Der Korrelationskoeffizient erlaubt zwar eine statistische Aussage, kann aber niemals eine kausale Abhängigkeit beweisen.

Unter der Voraussetzung einer weitgehend linearen Abhängigkeit zwischen GKW und KG kann man die beiden Größen in einem Koordinatenkreuz gegeneinander auftragen, wobei die Steigung der resultierenden Geraden eine deutliche Zunahme des Ganzkörperwassers mit steigendem Körpergewicht erkennen läßt. Die Steigung der Geraden ist definiert durch den Tangens des Winkels mit der Abszissenachse. Bei bekanntem Mittelwert (in der Abb. 2 mit $\bar{M}$ bezeichnet), mit den Ordinaten $\bar{x}/\bar{y}$ läßt sich dieser Tangens wie folgt beschreiben:

$$(1) \quad \operatorname{tg} \alpha = \frac{Y - \bar{y}}{X - \bar{x}} = b$$

Die resultierende Größe b wird auch als Regressionskoeffizient bezeichnet.

Aus der obigen Gleichung folgt:

(2) $Y - \bar{y} = b \cdot (X - \bar{x})$ als Gleichung für den Anstieg der Geraden. Diese Gerade schneidet die Ordinatenachse im Punkt A mit den Ordinaten $0/Y_A$. Wird also in Gleichung (2) X gleich 0 gesetzt, so erhält man:

$$(3) \quad Y_A = \bar{y} + b \cdot (-\bar{x})$$

Somit ist die Gerade durch ihre Steigung und einen festen Punkt im Koordinatensystem beschrieben.

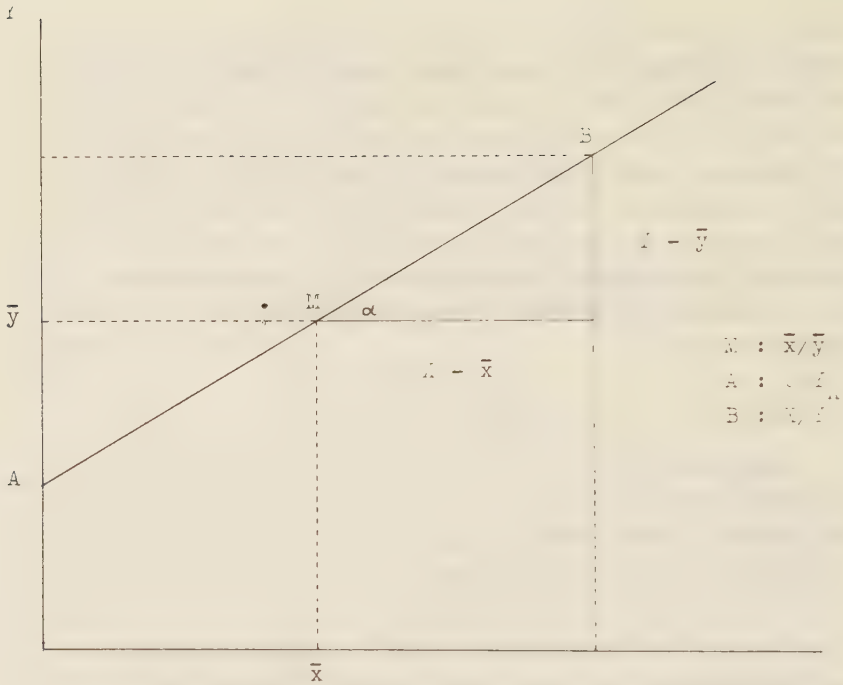


Abb. 2: Graphische Darstellung zur Errechnung der Regressionsgeraden

Bei der Auswertung der Ergebnisse wird die Abhängigkeit zwischen GWK und KG durch die sogenannte Regressionsgleichung

$$(4) \quad \text{GWK} = Y_A + b \cdot \text{KG}$$

beschrieben.

V. Voruntersuchungen

a) Meßvolumen

Die Frage nach der optimalen Menge an Szintillationsflüssigkeit wurde zunächst ohne Zugabe von quenchenden Substanzen untersucht. Zu Meßgläschen, die jeweils eine konstante Menge Toluoltritium enthielten, wurden steigende Mengen von Szintillationsflüssigkeit von 7 ml bis 20 ml in 1ml-Stufen hinzugegeben.

Abbildung 3 zeigt, daß die Relation der in der Szintillationsflüssigkeit absorbierten zu den auf die Photomultiplier auftreffenden Photonen in 9,5 ml einer Szintillationslösung ohne quenchende Substanzen die günstigste Aktivitätsausbeute gestattet. Sowohl bei größerem als auch bei kleinerem Zählvolumen nimmt die Zählausbeute ab.

b) Lösch- oder Quencheffekt

Anders sind die Verhältnisse jedoch bei der Messung von wässrigen und zusätzlich gefärbten Lösungen, wie zum Beispiel Urin, die einen deutlichen Quencheffekt hervorrufen. Die verschiedenen Faktoren, die zu dem Löscheffekt bei Urinproben beitragen, wurden deshalb näher untersucht.

1. Reduzierung durch Probenaufbereitung

Der Anteil des sogenannten chemischen Quench, der durch den Wasseranteil im Urin hervorgerufen wird, kann natürlich nicht beseitigt werden. Zunächst wurde versucht, den durch Elektrolyte, Eiweiße, zelluläre Beimengungen und insbesondere durch die Farbe verursachten Löscheffekt durch Destillation

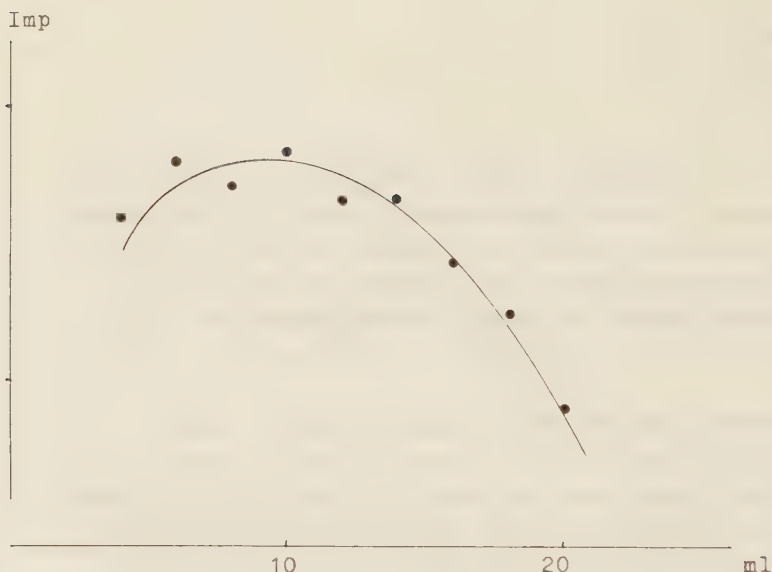


Abb. 3: Impulsausbeute bei gleichbleibender Tritiumaktivität und steigenden Volumina von Szintillations-Flüssigkeit.

aufzuheben. Neben den hierbei auftauchenden technischen Schwierigkeiten, die vor allem in dem schwer zu beherrschenden Siedeverzug lagen, und dem großen Aufwand bei Verwendung moderner Apparatur wird diese Methode dadurch belastet, daß der Siedepunkt von HTO höher liegt als der von H_2O , wodurch bei der Destillation in gewissem Ausmaß eine unerwünschte Isotopenentmischung auftritt, die eine Verfälschung der Tritiumkonzentration im Destillat bewirken kann, falls nicht vollständig überdestilliert wird.

Einfacher ließen sich visuell farblose Urine durch Passieren einer Ionen-Austauscher-Säule (Amberlite IR 120 und IRA 400) oder durch mehrfache Filtration herstellen. Bei der letztgenannten Methode war erst nach dreimaliger Filtration durch Kohlepapier eine Farblosigkeit zu erreichen, wobei aber die dann im Filtrat noch sichtbaren Kohlepartikel durch eine weitere Filtration mit einem weißen Filter entfernt werden mußten.

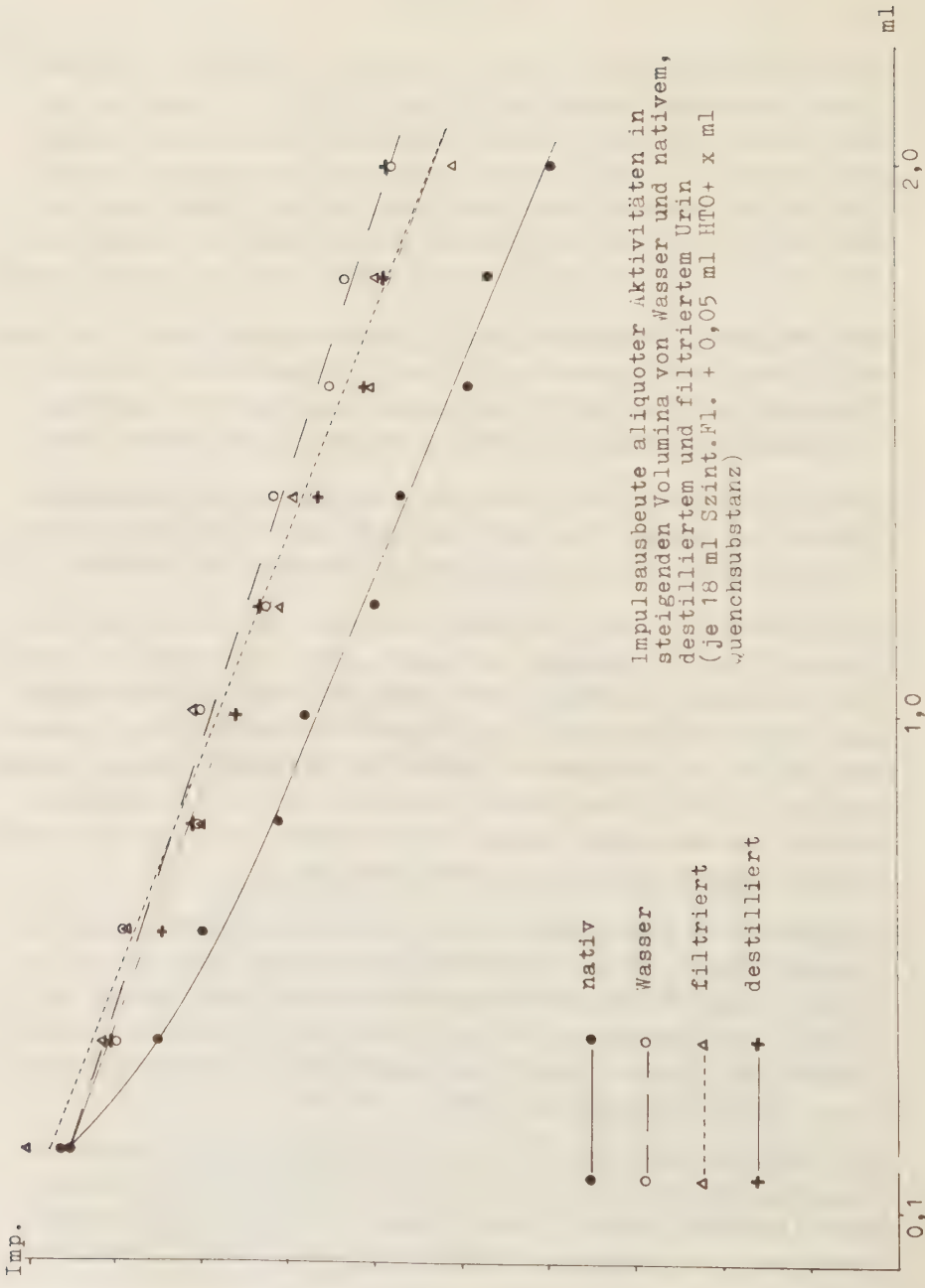
Bei der Aktivitätsmessung der so vorbereiteten Urine ließ sich kein deutlicher Unterschied in der Impulsausbeute feststellen. Gemeinsam ist den drei Methoden wiederum, daß eine geringe Isotopenentmischung nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Abbildung 4 zeigt den wachsenden Löscheffekt bei steigenden Zugaben von Wasser bzw. Nativurin und verschiedenartig vorbereiteten Urinproben bei gleichen Aktivitäten von Tritium.

Die Kurven für Wasser und destillierten und filtrierten Urin liegen dicht beieinander, während die für Nativurin eine merklich geringere Impulsausbeute aufweist. Alle vier Kurven zeigen aber übereinstimmend eine starke Verminderung der gemessenen Impulse bei steigender Zugabe von wässriger Lösung. Demnach wird die Löschwirkung zum größten Teil durch den chemischen Quench der wässrigen Lösung, zum kleineren Teil aber auch durch die Färbung des Nativurins hervorgerufen.

Maßgebend für die Impulsausbeute ist also in erster Linie die Konzentration der wässrigen Lösung im Volumen der Szintillationsflüssigkeit und nur in geringerem Maße die Färbung der Lösung. Zur Messung von 2ml Urin ergab sich aufgrund von Versuchsreihen eine optimale Impulsausbeute bei Verwendung von 18 ml Szintillationsflüssigkeit.

Die Abhängigkeit zwischen Impulsausbeute und zunehmendem Quench zeigt zwischen 0,8 und 2,0 ml Nativurin einen weitgehend linearen Verlauf. Deshalb kann die Kurve in diesem Bereich auch für Urine mit unterschiedlichem Quench verwendet werden.



Impulsausbeute aliquoter Aktivitäten in steigenden Volumina von Wasser und nativem, destilliertem und filtriertem Urin (je 18 ml Szint.Fl. + 0,05 ml HTO+ x ml Quenchsubstanz)

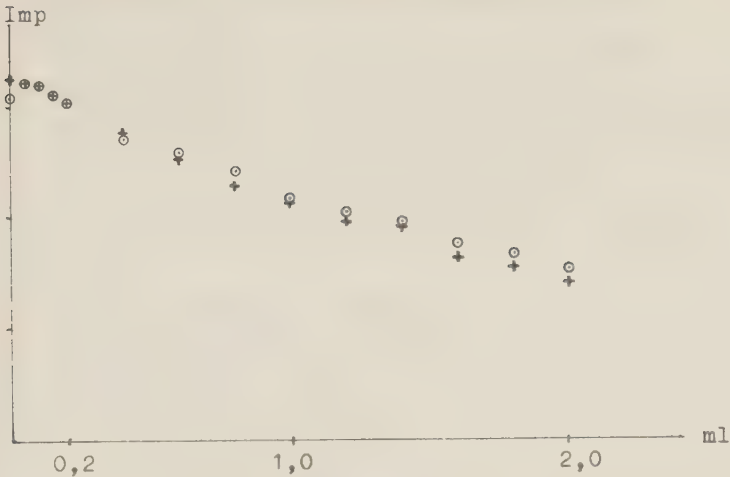


Abb. 5: Impulsausbeute aliquoter Aktivitäten in Morgen-(+) und Mittagsurin (o)

In einer weiteren Versuchsreihe ließ sich zeigen, daß Urinproben mit unterschiedlichem spezifischem Gewicht, wie zum Beispiel ein Nüchtern-Urin und ein Urin zur Mittagszeit, keinen wesentlich unterschiedlichen Quencheffekt ausüben (Abbildung 5).

Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurde zur Untersuchung Nativurin verwendet und so die Fehlerquelle ausgeschaltet, mit denen Filtration und Destillation behaftet sind.

Einige Autoren (u.a. GORDON und WOLFE) versetzen die zu untersuchende wässrige Lösung durch Zugabe von Chemikalien in den Gelzustand, um eine Homogenisierung der Lösung und dadurch gleichmäßigere Meßergebnisse und höhere Zählausbeuten zu erzielen.



Abb. 6: Messungen mit (o) und ohne (•) Cab-o-Sil)

Das verwendete Silikat (Handelsname Cab-O-Sil M-5, Fa. Godfrey L. Cabot, Inc.) ist von sehr geringem Gewicht, sodaß die erforderliche Menge (ca. 3-5 %) ein großes Volumen einnimmt. Es zeigte sich, daß die Probengläschen zunächst fast vollständig mit Cab-O-Sil gefüllt werden mußten, wodurch sich das nachträgliche Einfüllen von Flüssigkeiten in das Meßgläschen schwierig gestaltete. Zudem brachte diese Methode nicht die erhoffte Steigerung der Impulsausbeute (Abbildung 6), sodaß sie fallengelassen wurde.

2. Messung mit externem und internem Standard

Zur Bestimmung der Größe des Quencheffektes wurde anfangs die Methode des internen Standards angewendet. Die Umstellung auf den externen Standard gestattete zwar durch den Wegfall eines Arbeitsganges eine einfachere Bestimmung des Quench und dadurch die Ausschaltung einer möglichen Fehlerquelle, brachte aber neue Probleme.

Bei der Messung mit dem externen Standard muß die Lage der Strahlenquelle zur Meßprobe von einer Messung zur anderen exakt reproduziert und bei der jeweils dazwischen durchgeführten Messung ohne externen Standard die Strahlenquelle hinter eine Bleiabschirmung ausgefahren werden. Dieser bei der Messung jeder Probe erforderliche Transport der Strahlenquelle erfolgt beim Tri-Carb Spectrometer vollautomatisch durch An- und Absaugen in einem luftdicht verschlossenen Schlauchsystem. Anfangs wurde die Strahlenquelle häufig nicht exakt hinter die Bleiabschirmung ausgefahren, was zu einer mehr oder weniger deutlichen Erhöhung der gemessenen Impulsraten führte und mehrfache Wiederholungen der Messung erforderlich machte.

Nach Behebung dieses Fehlers wurden vergleichende Aktivitätsmessungen mit internem und externem Standard zur Quench-Korrektur angestellt (Abbildung 7).

Dabei zeigte sich keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Methoden. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde wegen der einfacheren Handhabung der Quench-Korrektur mit dem externen Standard nur noch dieser verwendet.

GKW in %

50

10

Abb. 7: GKW-Bestimmungen aus einzelnen Urinproben in Abhängigkeit von der Zeit.
Vergleichende Messungen mit internem (---) und externem (—) Standard
bei zwei Patienten.

Std.

Die Quenchkurve wurde anhand von verschiedenen nativen Urinen hergestellt. Zu 18 ml Szintillationsflüssigkeit und 0,05 ml Toluoltritium wurden jeweils in 0,2 ml-Stufen steigende Mengen unterschiedlicher Urine hinzugegeben. Die bei einem Vergleichspräparat ohne Urinbeigabe gemessene Impulszahl wurde gleich 100 gesetzt und für jede Urinprobe der Quench in Prozent berechnet, der dann in der graphischen Darstellung gegen die entsprechende Impulszahl des externen Standards aufgetragen wurde. So ergab sich die Eichkurve, an der für jede Impulszahl des externen Standards die zugehörige Impulsausbeute abgelesen werden konnte.

Anfänglich wurde nicht die im Spektrometer gemessene Impulsrate der Leerprobe gleich hundert gesetzt, sondern die tatsächliche Zerfallsrate der gegebenen Aktivität. Wegen der zusätzlich möglichen Fehlerquellen durch die Umrechnung der Zerfallsraten vom Zeitpunkt der Herstellung des Tritiumpräparates auf den der Messung und vor allem durch eine schwankende Ausbeute bei der Tritiummessung (zum Beispiel Verunreinigungen in der Szintillationsflüssigkeit, Schwankungen der Gerätetemperatur und der Hochspannung), wählten wir den oben beschriebenen Weg.

D) Ergebnisse

I. Normalkollektiv

Die Ergebnisse stammen von 30 Patienten, bei denen die klinischen und labortechnischen Untersuchungen keinen Hinweis für das Bestehen einer Störung im Wasserstoffwechsel erbrachten. Die Werte für das GKW, ausgedrückt in % des Körpergewichtes (KG), schwanken zwischen 47,5 und 68,7 % um einen Mittelwert von 57,2 % bei einer Standardabweichung von $s = 4,98$ %.

Tab. 1:

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter J	Größe cm	Gewicht kg	GKW %
1	O.O.	F	49	166	74,8	48,1
2	A.J.	F	24	162	60,0	60,1
3	K.S.	F	54	160	72,9	47,5
4	K.L.	F	68	159	69,4	48,4
5	H.J.	F	40	181	70,3	50,6
6	C.B.	F	37	161	55,3	53,2
7	H.P.	M	31	170	78,3	61,0
8	G.W.	F	40	170	59,3	63,1
9	M.F.	F	49	170	62,1	59,9
10	F.K.	M	49	181	91,6	68,7
11	K.S.	F	64		67,5	55,2
12	W.H.	M	61	171	72,5	61,9
13	M.L.	F	47	170	61,6	53,5
14	P.M.	M	52	169	80,0	57,3
15	R.S.	M	61	178	77,6	51,5
16	W.R.	M	45		76,8	56,6
17	H.K.	M	17	172	56,0	59,8
18	K.R.	M	23	175	76,0	57,9
19	M.S.	M	30		73,4	60,0
20	A.D.	F	29		54,8	61,1

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter J	Größe cm	Gewicht kg	GKW %
21	J.J.	F	51	167	74,1	59,6
22	G.L.	F	29	163	60,6	55,3
23	H.G.	F	46	154	58,1	54,6
24	H.M.	F	57	159	59,2	59,0
25	K.W.	F	68	160	67,4	62,6
26	H.R.	M	60	183	96,8	62,3
27	P.S.	M	51	170	85,5	59,8
28	E.S.	F	56	164	61,2	57,2
29	S.K.	F	65	166	56,7	52,1
30	G.R.	M	45	176	70,0	57,7

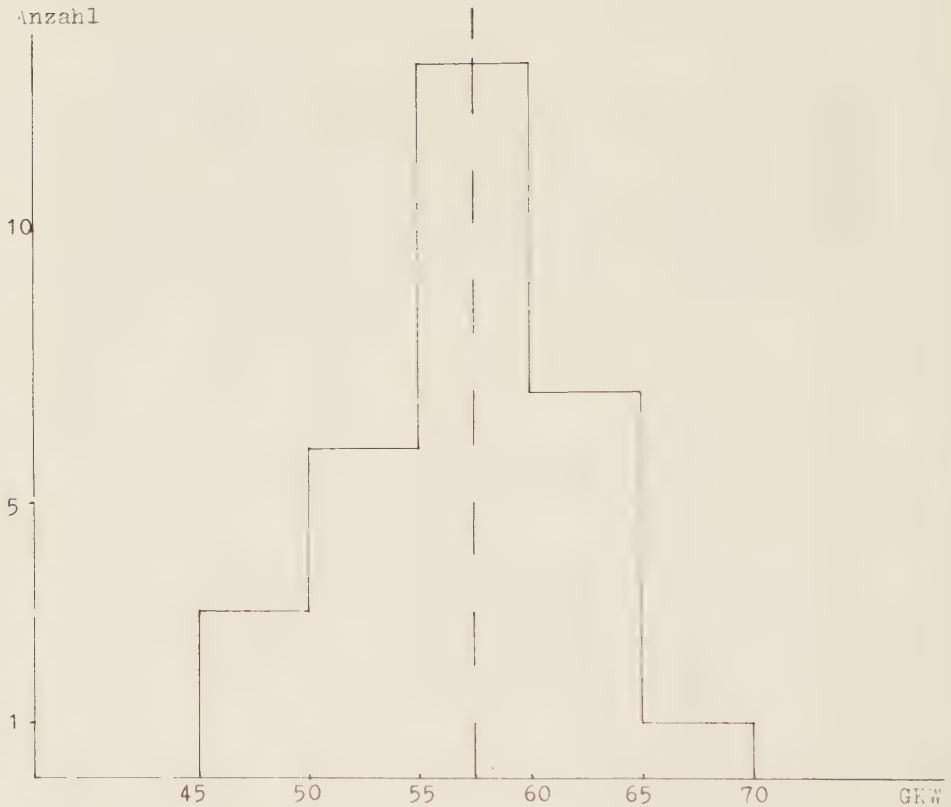


Abb. 8: Verteilungskurve des GKW in % des KG:
Patienten ohne Störung des Wasserhaushalts.

Die Abhängigkeit des GKW vom Körpergewicht ist durch den Korrelationskoeffizienten $r=0,90$ gekennzeichnet und somit von hoher Signifikanz. Bei einem Regressionskoeffizienten $b=0,675$ lautet die Regressionsgleichung:

$$\text{GKW} = -7,0 + 0,675 (\text{KG})$$

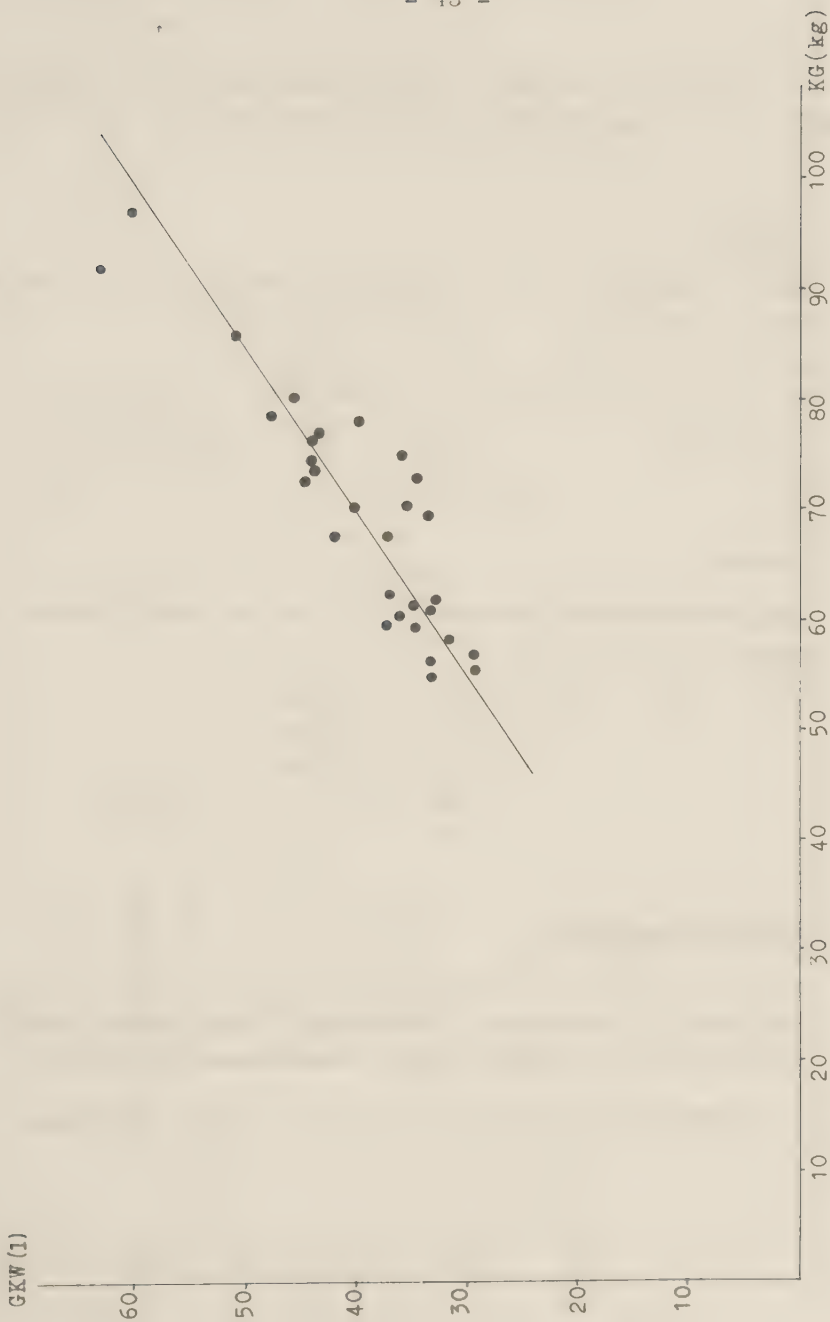


Abb. 2: GKW (in l) in Abhängigkeit vom KG (in kg) mit Regressionsgerade:
Patienten ohne Störung des Wasserhaushalts.

Betrachtet man in diesem Kollektiv Männer und Frauen getrennt (Abb. 10), so ergeben sich folgende Unterschiede:

a) Männer

Bei 12 Männern fand sich ein Mittelwert für das GKW von 59,5%
(51,5 - 68,7 %)

$$s = 3,39$$

$$r = 0,93$$

$$b = 0,733$$

$$\text{GKW} = - 10,6 + 0,733 \text{ (KG)}$$

b) Frauen

Die entsprechenden Ergebnisse bei den 18 Frauen dieser Gruppe sahen wie folgt aus:

GKW : 55,1 % (47,5-63,1)

$$s = 5,04$$

$$r = 0,59$$

$$b = 0,34$$

$$\text{GKW} = 14,0 + 0,34 \text{ (KG)}$$

c) Altersabhängigkeit

Zur Untersuchung der Altersabhängigkeit des GKW wurde das Kollektiv in Anlehnung an MOORE und Mitarb. sowie MOENS und Mitarb. in folgende drei Altersklassen eingeteilt:

A: 17 - 30 Jahre, B: 31 - 60 Jahre, C: 61 - 70 Jahre.



Abb. 10: GKW (in l) in Abhängigkeit vom KG (kg): Patienten ohne Störung des Wasserhaushaltes, unterteilt nach Geschlecht.

Die in diese Altersgruppen unterteilten GKW-Werte innerhalb des Kollektivs mit normalem Wasserhaushalt sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengefaßt:

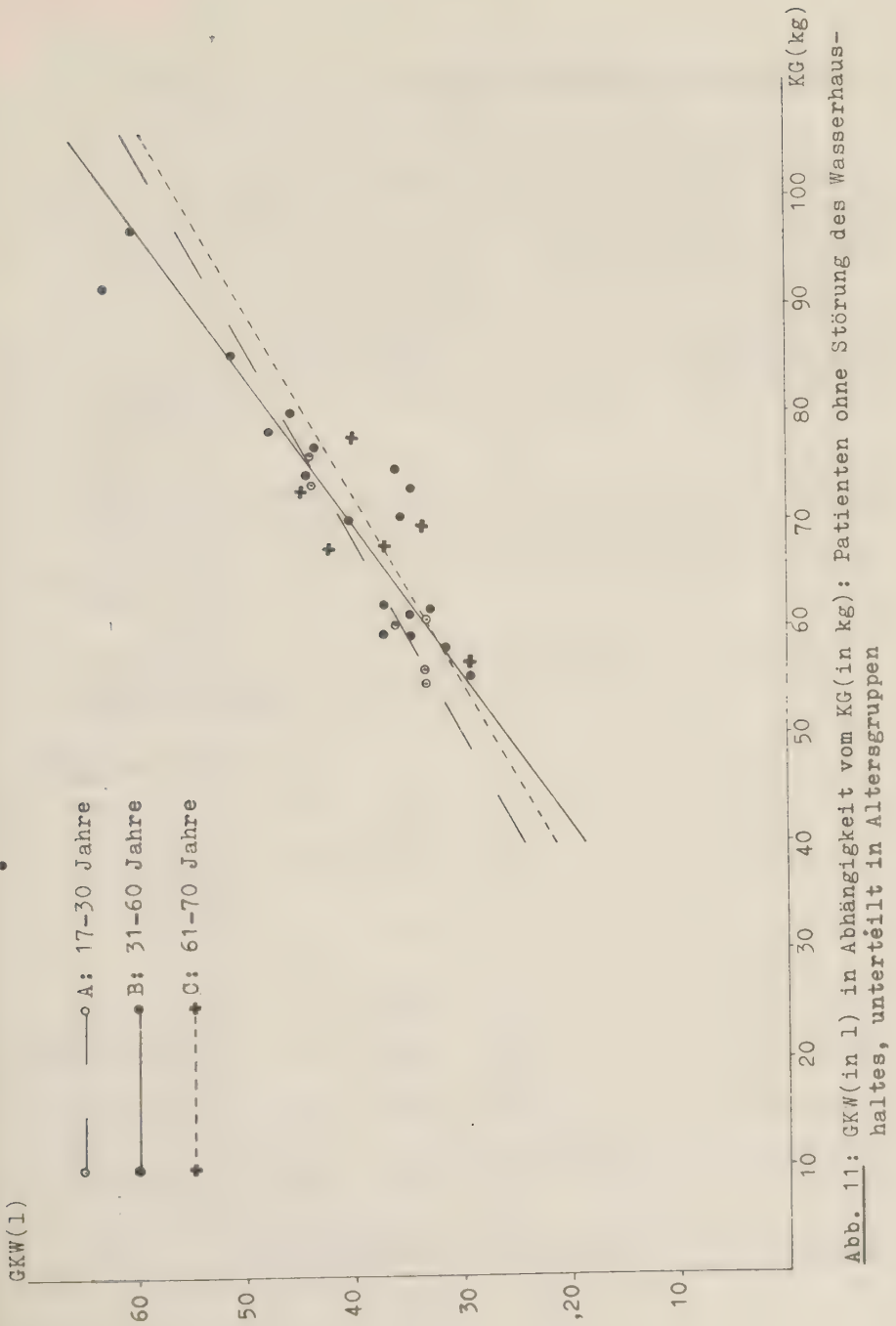
Altersgruppe	Geschlecht	Anzahl	GKW in % d. KG
A	M	3	59,2
	F	3	58,8
zusammen		6	59,0
B	M	7	60,5
	F	11	55,1
zusammen		18	57,2
C	M	2	56,7
	F	4	54,6
zusammen		6	55,3

Tabelle 2

Für die verschiedenen Altersgruppen zeigt Tabelle 3 eine Zusammenstellung der oben beschriebenen statistischen Größen:

Altersgr.	GKW in %	Stand. Abw.	Korr. Koeff.	Regr. Koeff.	Regr.Gl.
A	59,0	11,1	0,965	0,507	$GKW = 5,2 + 0,507(KG)$
B	57,2	12,2	0,918	0,719	$= -8,1 + 0,719(KG)$
C	55,3	6,996	0,739	0,638	$= -5,8 + 0,638(KG)$

Tabelle 3



II. Patienten mit Wasserretention

Bei 14 Patienten bestand entweder klinisch eine deutliche Ödembildung oder es konnte röntgenologisch oder durch Punktion eine Wasserretention zur Zeit der Untersuchung nachgewiesen werden (Tab. 4).

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter J	Größe cm	Gewicht kg	GKW %	Diagnose
31	R.W.	F	17		48,6	64,5	Enteropathia exsudativa
32	G.B.	M	56	172	84,0	65,5	Nephrot.Syndr., Hypertonie
33	M.M.	M	40	174	57,0	71,6	Komb.Aortenvit. (dekomp.)
34	M.K.	M	55	170	56,2	74,1	M.Brill-Simmers, Pleur.exsud.
35	E.S.	F	37	157	51,6	64,2	Portale Hypertension
36	M.J.	F	51	151	60,0	72,1	Mitr.Insuff.rel. Tric.Insuff.
37	M.M.	F	16	155	40,0	69,4	Herzins.,maligne Systemerkr.
38	A.G.	F	42	170	66,7	68,5	Polycythaemia vera
39	T.B.	F	47	165	56,8	68,7	Herzins., Hyperthyr., Anaemie
40	A.W.	F	39		64,1	65,7	Herzins., Depression
41	G.D.	M	56	177	69,3	67,0	Zust.n. Commissurotomie
42	L.F.	F	54	169	60,4	73,3	Lymphogranuloma- tose
43	T.E.	M	57	178	81,0	59,3	Rechtsherzins., Asthma bronch.
44	F.K.	M	63	167	85,1	64,0	Lebercirrhose, Herzins.

Tabelle 4

Die Werte für das GKW schwanken zwischen 59,8 und 74,1 % um einen Mittelwert von 67,7 % bei $s = 3,98$.

Eine Unterteilung der Gruppe nach der Pathogenese der Wasserretention erschien bei der relativ kleinen Zahl der Patienten nicht sinnvoll, zumal häufig mehrere Krankheitszustände gleichzeitig vorlagen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der zumeist schwerkranken Patienten bestand neben den verschiedenartigen Grundkrankheiten auch eine mehr oder weniger im Vordergrund des klinischen Bildes stehende Herzinsuffizienz.

Eine Unterteilung nach Geschlecht oder Altersgruppen wurde nicht vorgenommen, da der Grad der Wassereinlagerung das Ergebnis der GKW-Bestimmung in viel entscheidenderem Maße beeinflusst.

Abbildung 12 demonstriert die Verteilung der einzelnen GKW-Bestimmungen um den Mittelwert:

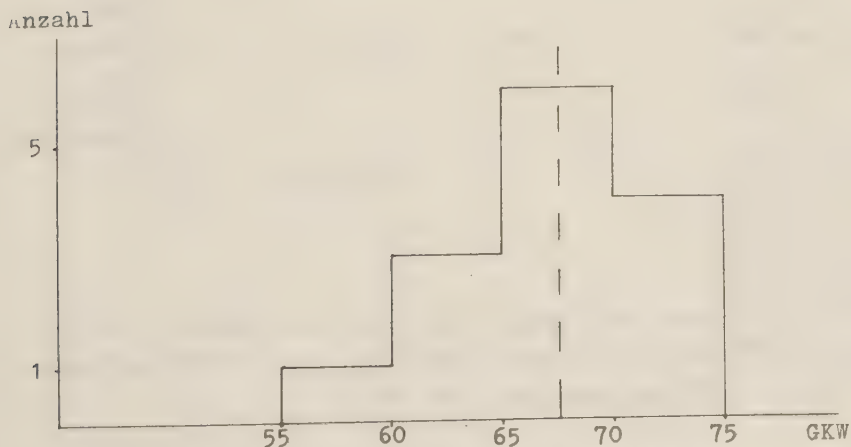


Abb. 12: Verteilungskurve des GKW in % des KG:
Patienten mit Wasserretention

III. Patienten mit Adipositas und Untergewicht

Schließlich werden die Ergebnisse der Patienten mit stark erhöhtem oder vermindertem Körpergewicht gesondert aufgeführt, obwohl nur kleine Patientenzahlen untersucht wurden. Andererseits finden sich bei Adipositas und Magersucht so stark vom Normalen abweichende Werte des GKW, daß eine gesonderte Betrachtung gerechtfertigt erscheint.

a) Adipositas

Zwei Patienten zeigten außer einer extremen Adipositas keine Zeichen einer organischen Erkrankung, wobei nicht allein das Gewicht sondern auch die Stärke der Fettpolster beurteilt wurden (Tab. 5).

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter	Größe	Gewicht	GKW	Diagnose
			J	cm	kg	%	
45	H.W.	F	57	166	78,3	43,8	Adipositas, leichte Gastritis
46	F.G.	F	40	156	103,8	50,8	Adipositas, geringgrad. Hyperton.
Mittelwert						47,3	%

Tabelle 5

Drei weitere Patienten wiesen bei deutlicher Adipositas die Zeichen einer Herzinsuffizienz mit objektivierbaren Wassereinlagerungen auf (Tab. 6).

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter J	Größe cm	Gewicht kg	GKW %	Diagnose
47	S.B.	F	68	163	74,7	52,1	Adipositas, Hypertonie
48	A.N.	F	64	148	87,3	53,1	Adipositas, Hyperton. Prädiab.
49	B.B.	F	74	161	74,1	56,2	Adipositas, Hypert. Diabetes Apoplex
Mittelwert						53,8%	

Tabelle 6

b) Untergewicht

Bei fünf Patienten bestand eine Magersucht (Tab. 7).

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter J	Größe cm	Gewicht kg	GKW %	Diagnose
50	U.D.	F	24	163	50,8	66,5	Anorexia nervosa
51	M.S.	F	76	156	40,7	69,6	Zust.n.Ablatio mammar u Radiato
52	H.B.	F	39	166	40,2	70,0	Magersucht m. funkt.Erbre- chen
53	H.K.	F	29	166	51,6	72,9	Depressive Verstimmung, Verwachsungs- beschwerden
54	P.H.	F	29	-	53,8	74,5	Depressive Verstimmung
Mittelwert						70,7%	

Tabelle 7

IV. Krankheiten mit erhöhtem GKW

In der letzten Gruppe wurden Patienten zusammengefaßt, bei denen aufgrund der Diagnose und des Schweregrades des Krankheitsbildes der Verdacht auf das Vorliegen einer Wasserretention nahelag, ohne daß diese zur Zeit der Untersuchung mit anderen Methoden nachweisbar war (Tab. 8). Bei einigen dieser Patienten konnten im weiteren Verlauf der Krankheit oder autoptisch ein Ascites oder andere Wassereinlagerungen gesichert werden.

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter		Größe	Gewicht	GKW	Diagnose
			J	cm		kg	%	
55	P.K.	M	53	166	54,3	72,5		Hinterw.Inf.; L.-Emphys.; chron.Pankreat.
56	E.K.	M	35	178	79,2	72,3		Mitralinsuff.
57	H.S.	M	31	183	75,1	71,1		2:1 Block; Myokardiopathie
58	R.E.	M	23	169	57,0	73,8		Zust.n.op.ASD
59	G.R.	M	29	168	71,1	66,2		Bernheim Syndr.
60	M.T.	M	46	176	84,9	65,7		parox.Tachyk.; Zust.n.Inf.; lat.Diab.
61	W.F.	M	37	177	50,0	77,7		Zust.n.op.ASD; Magerkeit
62	I.F.	M	38	172	70,2	63,2		Mitralsten.; Nephrolith.
63	I.K.	F	28	166	60,0	64,6		Zust.n.op.Mitral- insuff.
64	C.B.	F	30		56,0	62,4		Zust.n.op.ASD

Nr.	Pat.	Geschl.	Alter	Größe	Gewicht	GKW	Diagnose
			J	cm	kg	%	
65	B.F.	M	21	189	76,0	72,6	chron.Glom.Nephrr.
66	J.D.	M	27	170	70,6	73,1	membr.Glo.Nephrr.; Colitis
67	H.P.	M	32	172	77,2	69,4	Nier.Art.Sten.; Hyperton.; asthm.Bronch.
68	E.K.	M	49	170	72,3	62,6	renale Hypertonie
69	H.J.	M	44	176	83,3	72,0	Zust.n. Pyelonephr.; Hyperton.
70	U.B.	M	24	183	79,0	77,7	Prim. Hyperaldosteronism.
71	V.H.	M	22	183	89,6	64,8	M.Fröhlich; lab. Hyperton. Aldactone-Therapie
72	G.B.	F	54	168	49,3	66,9	Colitis ulc.; Decortin-Ther.
73	K.B.	M	37	161	55,3	66,3	Zust.n.Pleuropn.; Rö.:Abgek.Erguß
74	P.D.	M	61	167	61,3	72,0	Hyperton.; Diabetes Mell.; Myokardiopathie; Durchblut.Stör. Vollhard; Konzentrat.- Schwäche

Tabelle 8

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse ist wegen der Inhomogenität des Kollektivs nicht sinnvoll.

E) DISKUSSION

I. Methode

Von den intravital durchführbaren Bestimmungsmethoden des GWK haben sich allgemein diejenigen durchgesetzt, die auf dem Verdünnungsprinzip beruhen. Früher fanden die unterschiedlichsten Substanzen Verwendung als Tracer, jedoch waren die Untersuchungsmethoden recht aufwendig und die Ergebnisse nicht durchweg befriedigend. Auch Antipyrin und NAAP brachten wegen ihrer wechselnden Bindung an die Serum-eiweiße keine endgültige Lösung der Frage nach der idealen Tracersubstanz.

Einen wesentlichen Fortschritt brachte erst die Einführung der verschiedenen Isotopen des Wasserstoffs, von denen aber Deuterium mit dem Massenspektrographen gemessen werden muß. Dies erfordert einen bedeutenden apparativen Aufwand, so daß diese Methode nur großen Laboratorien vorbehalten bleibt.

Die Tritium-Messungen wurden früher überwiegend in der Gasphase mit dem Geiger-Müller-Zähler oder dem Proportionalzählrohr vorgenommen. Die Probenaufbereitung war aber recht aufwendig. Auch die von SCHÖNINGER 1955 ausgearbeitete Verbrennungsmethode erscheint für die Messung größerer Probenzahlen zu kompliziert.

BÜTTNER und Mitarb. beschrieben 1965 eine Methode der Tritium-Messung in kondensierter Expirationsluft im Schwingkondensator-Elektrometer. Zur Gewinnung der Luft ist ein geschlossenes System nötig, was insbesondere bezüglich der Reinigung und Wartung der Geräte einen größeren Aufwand bedeutet als die Sammlung von Urinproben. Zudem ist diese Methode mit einer Nachweisgrenze von 1,5 l Körperflüssigkeit (PAERISCH u. Mitarb.) der hier beschriebenen nicht überlegen. Deshalb wurde die oben beschriebene

Methode der Probenmessung gewählt, die eine Verarbeitung auch größerer Zahlen von Untersuchungsproben erlaubt.

Das Tritiumwasser wurde oral verabreicht, wodurch sich die für die parenterale Gabe erforderlichen Vorbereitungen wie Sterilisierung des Tritiumwassers erübrigten. Eine wesentliche Verzögerung der gleichmäßigen Verteilung des Tritiums in den Körperflüssigkeiten tritt dadurch nicht ein: nach SIMPSON und LAUGHAM ist das Verteilungsgleichgewicht bei Resorption des HTO aus dem Gastrointestinaltrakt des Menschen nach 30-40 Minuten erreicht, unabhängig von der gleichzeitig verabreichten Flüssigkeitsmenge. Im Tierversuch war bei HERZER und HABERICH eine homogene Verteilung des über einen Duodenalkatheter zugeführten Tritiumwassers nach 10 - 20 Minuten nachweisbar.

Bei der Aktivitätsbestimmung im Urin zeigte sich dieses Verteilungsgleichgewicht nach Abbildung 1 erst 5 Stunden nach HTO-Gabe. Das stimmt mit den Angaben von GERHARDT und FEINE überein, bei denen das Aktivitätsmaximum nach 4-8 Stunden erreicht wurde. Die Dauer des Untersuchungszeitraumes ist abhängig von der individuell sehr schwankenden biologischen Halbwertszeit, die nach BUTLER und LEROY zwischen 4 und 18 Tagen liegt.

Zur Bestimmung des Tritiums wurden Urinproben bevorzugt, da die bei der Messung im Serum notwendige Beseitigung des Eiweißniederschlages für ein Routineverfahren zu aufwendig erschien und insbesondere bei Verlaufskontrollen des Wasserhaushaltes die zahlreichen Blutentnahmen eine unnötige Belastung des Patienten darstellen.

Eine Vorbereitung der Urinproben durch Destillation oder Filtration wurde bald fallengelassen, da die hierdurch erzielte Verbesserung der Impulsausbeute nur unwesentlich war und durch den zusätzlichen Arbeitsgang neue Fehler-

quellen entstehen; in der Literatur fanden sich keine Arbeiten, die über vergleichende Aktivitätsmessungen in verschiedenartig vorbereiteten Urinproben berichten.

Nachdem sich bei der Quenchbestimmung die Methoden des internen und externen Standards bezüglich ihrer meßtechnischen Genauigkeit als gleichwertig herausstellten (Abb. 7), erwies sich bei entsprechender apparativer Voraussetzung die Verwendung des externen Standards als wesentliche Erleichterung.

Die von vielen Autoren angewandte und auch hier verwendete Methode der GKW-Bestimmung durch Messung der Tritium-Aktivitäten aus Urinproben stellt hinsichtlich der technischen Durchführung geringe Forderungen und kann auch von kleinen Laboratorien routinemäßig und mit guten Resultaten durchgeführt werden. Die analytische Genauigkeit der Methode liegt nach MOORE und Mitarb. um $\pm 5\%$ und erlaubt somit den Nachweis von Flüssigkeits-Einlagerungen unterhalb der klinischen Nachweisgrenze. Insbesondere als Verlaufskontrolle von Krankheiten mit Störungen des Wasserhaushaltes und zur Beurteilung des Therapieerfolges bietet sich diese einfache Methode an.

II. Ergebnisse

a) Normalkollektiv

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse einiger Autoren bei Patienten mit normalem Wasserhaushalt zusammengestellt worden, wobei die Zahlen aus den Kasuistiken wiedergegeben sind, die den eigenen Versuchsbedingungen am besten entsprechen.

Autoren	Gesamtkollektiv		Männer		Frauen		A: 17-30 J.		B: 31-60 J.		C: 61-70 J.	
	Anzahl	GKW	Anzahl	GKW	Anzahl	GKW	GKW Anz.	GKW	GKW Anz.	GKW	GKW Anz.	GKW
							♂		♂		♂	
							♀		♀		♀	
EDELMANN u. Mitarb.	79		50		29		34 18	61,1 51,2	10 6	55,4 48,2	6 5	54,3 46,2
MOORE u. Mitarb.	220		132		88		63 54	58,9 50,9	56 34	54,7 47,2	13	51,6
MOENS u. Mitarb.			10	61,4			5	63,3	3	60,5	1	45,6
BOLING u. Mitarb.			31	56,1			13	58,3	8	54,8		
CREMER u. Mitarb.			12	57,9					9	58,4		
GERHARDT u. Mitarb.			11	51,9	3 (Serum)				7 2	50,0 57,3	4 1	52,9 50,0
Autor	30	57,2	12	59,5	18	55,1	3 3	59,2 58,8	7 11	60,5 55,1	2 4	56,7 54,6

Tabelle 9

Der gefundene GKW-Mittelwert für das gesamte Kollektiv kann nicht mit den Angaben der Literatur verglichen werden, da die betrachteten Populationen entweder nach Altersgruppen oder nach Geschlecht aufgegliedert sind oder aus nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewählten Kollektiven bestehen. So stammen die den eigenen Versuchsbedingungen entsprechenden Werte der Autoren BOLING u. Mitarb., CREMER u. Mitarb. und MOENS u. Mitarb. nur von Männern.

In der Literatur wird übereinstimmend von einer größeren GKW-Menge beim Manne gegenüber der Frau, sowie von einem Abfall des GKW mit zunehmendem Alter berichtet (GERHARDT u. FEINE, MOORE u. Mitarb., EDELMANN u. Mitarb.).

Angesichts der in der Tabelle dargestellten vielfältigen Einteilungs- und Betrachtungsmöglichkeiten können nur mit Einschränkung verbindliche Aussagen gemacht werden. Dennoch läßt sich zusammenfassend feststellen:

Die in der Literatur angegebenen Werte für das G K W d e r M ä n n e r aller Altersgruppen liegen zwischen 57,9 % und 61,4 % vom Körpergewicht, wenn der Wert 51,9 % von GERHARDT u. FEINE außer Betracht gelassen wird. Dieser Wert stammt aber von einem 69-jährigen Patienten mit 103,5 kg Gewicht, 166 cm Körpergröße und 2,10 m² Oberfläche und sollte demnach in die Gruppe der Adipösen (siehe später) eingeordnet werden. Der gefundene Wert von 59,9 % für das GKW bei Männern stimmt also mit den Angaben der Literatur sehr gut überein.

Entsprechende Werte für F r a u e n finden sich im Schrifttum seltener. Hier entspricht das eigene Ergebnis von 55,1 % den im Serum gemessenen Werten von GERHARDT u. FEINE, liegt jedoch um ca. 4 % höher als von EDELMANN u. Mitarb. sowie MOORE u. Mitarb. angegeben.

Innerhalb beider Kollektive (Männer und Frauen) wird in der Literatur übereinstimmend ein merklicher Abfall des GKW mit zunehmendem Lebensalter angegeben. Die eigenen Ergebnisse bestätigen diese Tendenz, bis auf die etwa gleichbleibenden Werte der Altersgruppen A und B bei Männern.

Insgesamt fanden sich im Schrifttum nur wenige Arbeiten mit statistischen Angaben über die Abhängigkeit des GKW vom Körpergewicht. Die von MOORE u. Mitarb. sowie BOLING u. Mitarb. angegebenen Korrelationskoeffizienten und Regressionsgleichungen werden in Tab. 10 den eigenen Ergebnissen gegenübergestellt.

b) Patienten mit Wasserretention

MOENS u. Mitarb. beobachteten bei 11 Patienten mit Herzkrankheiten oder Lebercirrhose und mit klinisch nachweisbaren Ödemen ein durchschnittliches GKW von 68,7 % sechs Stunden nach Gabe des Tritiums. In der Kasuistik von CREMER u. Mitarb. wird von einigen Patienten mit objektivierbaren Wassereinlagerungen berichtet. Aus den Ergebnissen von einem Patienten mit akuter und vier Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, sowie drei mit Herzinsuffizienz und vier mit "abdominellen Affektionen" errechnet sich ein Durchschnitts-GKW von 64,3 %.

MOORE u. Mitarb. führen 17 ödematöse Herzkranke auf, bei denen der Mittelwert des GKW 61,5 % beträgt. Bei den eigenen 14 Patienten mit Wasserretention lag er bei 67,7 %, was mit zwei der oben zitierten Autoren recht gut übereinstimmt.

MOORE u. Mitarb. BOLING u. Mitarb. Autor

	Correl. Coeff.	Regr. Gleich.	Regr. Gleich.	Correl. Coeff.	Regr. Gleich.
Gesamtkollektiv				0,903	GKW = - 7,0+0,675 KG
Männer			GKW = 6,43+0,500 KG	0,925	= - 10,6+0,733 KG
Frauen				0,587	= + 14,0+0,335 KG
A: 17 - 30 J.	♂ 0,76 - 0,83 ♀	GKW = 13,26+0,404 KG = 11,63+0,318 KG		0,970	= + 2,0+0,558 KG
B: 31 - 60 J.	♂ 0,78 - 0,63 ♀	= 11,03+0,397 KG = 8,84+0,331 KG		0,906	= - 10,2+0,724 KG
C: 61 - 70 J.	♂ 0,86 - 0,86 ♀	= 12,02+0,343 KG		0,701	= - 1,4+0,573 KG

Tabelle 10

Eine Klassifizierung innerhalb dieses Kollektives wäre wegen des unterschiedlichen Grades der Wassereinlagerungen wenig sinnvoll.

c) Patienten mit Adipositas und Untergewicht

Auch in dieser Gruppe sind Differenzierungen und Vergleiche der Ergebnisse kaum möglich, da Fettsucht und Magersucht sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können.

Dem bei 8 Patienten mit **F e t t s u c h t** ohne nachgewiesene Wassereinlagerungen gewonnenen GKW-Wert von 37,5 % des Körpergewichtes bei MOORE u.Mitarb. steht eine Zahl von 45,5 % gegenüber, die aus der Kasuistik von BOLING u.Mitarb. stammt. Der Durchschnitt wurde aus den GKW-Werten von 6 Patienten errechnet, die mit Körpergewichten zwischen 104,2 und 130,7 kg sicherlich als adipös bezeichnet werden dürfen, obwohl in der zugrundeliegenden Tabelle keine genaueren Angaben über Körpergröße, Körperoberfläche oder Stärke des Fettgewebes gemacht werden.

Der eigene Wert von 47,3 % liegt gering über dem von BOLING u.Mitarb., aber um ca. 10% höher als der von MOORE u.Mitarb., allerdings enthält das eigene Kollektiv nicht solch extreme Fälle von Adipositas, wie sie mit 176,0 kg von MOORE u.Mitarb. untersucht wurden.

Nahe beieinander liegen die Ergebnisse der eigenen drei Fälle von **A d i p o s i t a s m i t g l e i c h z e i t i g n a c h g e w i e s e n e r W a s s e r e i n l a g e r u n g**. Auch der von MOORE u.Mitarb. beobachtete Patient dieser Gruppe liegt mit 50,4 % in diesem Bereich.

Schließlich seien fünf Bestimmungen erwähnt, die bei Patienten durchgeführt wurden, bei denen außer einer **M a g e r s u c h t** keine Erkrankungen festgestellt

wurden, die eine Einwirkung auf den Wasser-Elektrolyt-Stoffwechsel haben könnten. Die Ergebnisse liegen dicht um den Mittelwert von 68,7 %.

Unter dem Aspekt des gering ausgeprägten Fettgewebes kann man die von BÜTTNER u. Mitarb. angeführten trainierten Hochleistungssportler zu dieser Gruppe zählen, wobei das gefundene GKW von 68 % mit den eigenen Werten gut übereinstimmt.

d) Krankheiten mit erhöhtem Ganzkörperwasser (GKW)

Patienten mit Verdacht auf Wassereinlagerungen

Die letzte Gruppe umfaßt 22 Patienten mit erhöhtem GKW, ohne daß zum Zeitpunkt der Untersuchung Ödeme klinisch nachweisbar waren. In zwei Fällen ließen sich Einlagerungen zu einem späteren Zeitpunkt objektivieren. Bei den ersten 10 Patienten dieser Gruppe stand der pathologische Herzbefund im Vordergrund, wozu sich in einigen Fällen weitere Befunde ergaben, die bezüglich des Wasserhaushaltes eine Rolle spielen könnten, wie z.B. Lungenemphyse (55), latenter Diabetes (60), Magerkeit (61).

Auch bei den nachfolgenden 5 Patienten mit Nierenerkrankungen bestanden in zwei Fällen weitere Erkrankungen, die sich auf das GKW ausgewirkt haben könnten.

Patient Nr. 70 zeigt, wie beim primären Hyperaldosteronismus zu erwarten, ein erhöhtes GKW. Weniger eindeutig sind die Verhältnisse beim nachfolgenden Patienten mit Morbus Fröhlich (Nr. 71), bei dem außerdem eine Hypertonie diagnostiziert wurde. Bei der Adipositas dieser Erkrankung sollte man erniedrigte Werte für das GKW, ausgedrückt in Anteilen vom Körpergewicht, erwarten. Allerdings war, wie aus den Angaben über Gewicht und Körpergröße ersichtlich, die Adipositas nicht extrem ausgeprägt.

Beim nächsten Patienten wurde bei Colitis ulcerosa unter Decortintherapie erwartungsgemäß ein vermehrtes GKW festgestellt.

Von Interesse sind schließlich noch die Ergebnisse bei dem zuletzt angeführten Patienten Nr. 74, bei dem neben einem Diabetes mellitus noch eine Hypertonie und ein Myocardschaden festgestellt worden waren. Am Tage der GKW-Untersuchung war gleichzeitig ein Vollhard'scher Verdünnungsversuch mit anschließendem Konzentrationsversuch durchgeführt worden. Trotzdem blieben die über 24 Stunden verteilt gemessenen Werte für das GKW (4 Stunden nach Gabe: 72,9%; 8 Std.: 73,0%; 12 Std.: 71,6%; 20 Std.: 73,2%; 24 Std.: 72,9%) bemerkenswert konstant, was die Ansicht unterstützt, daß selbst bei stark variierender Flüssigkeitsaufnahme GKW-Messungen nicht wesentlich verfälscht werden.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Kontrollen der Flüssigkeitsein- und Ausfuhr ermöglichen nur eine grobe Beurteilung des Wasserhaushaltes, ebenso Bestimmungen des spezifischen Gewichtes des Gesamtkörpers nach dem archimedischen Prinzip.

Besser geeignet sind die Verdünnungsmethoden, bei denen der Verteilungsraum einer exakt dosierten Spürsubstanz bestimmt wird. Voraussetzung dafür ist eine homogene Verteilung des Tracers in allen Flüssigkeiten des Körpers.

Die günstigste Spürsubstanz für den Wasserverteilungsraum im Körper ist das radioaktive Tritium-Wasser, das bereits kurze Zeit nach der Verabreichung gleichmäßig in den Körperflüssigkeiten verteilt ist.

Dieses Verteilungsgleichgewicht wird nach eigenen Untersuchungen im Urin jedoch erst etwa vier Stunden nach Gabe des Tritiums erreicht und hält in Abhängigkeit von der biologischen Halbwertszeit 15 oder mehr Stunden an.

Die Tritiumaktivitäten im Urin wurden mit einem Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen. Dabei waren wegen der sehr geringen Energie der β -Strahlen des Tritiums verschiedene meßtechnische Voraussetzungen zu erfüllen. Wässrige und gefärbte Proben verursachen eine teilweise Absorption sowie eine Verminderung der Impulsenergie der in der Szintillationsflüssigkeit entstehenden Photonen (Löscheffekt oder Quench).

Bei der Messung unbekannter Aktivitäten muß deshalb zunächst die Größe des Löscheffektes bestimmt werden. Dazu dient die Messung einer definierten zusätzlichen Aktivität, die entweder unmittelbar in die Lösung eingegeben (interner Standard) oder von außen an sie herangebracht wird (externer Standard). Die Impulsausbeute der Standard-Aktivität wird prozentual ebenso

stark reduziert wie die der Meßprobe, deren tatsächliche Aktivität nun berechnet werden kann.

Vergleichende Untersuchungen mit externem und internem Standard zeigten eine etwa gleiche Genauigkeit der beiden Verfahren. Messungen mit einem externen Standard, der vollautomatisch bei jeder Probenmessung ein- und ausgefahren wird, erfordern jedoch erheblich weniger zeitlichen Aufwand und stellen deshalb nach den eigenen Erfahrungen die Methode der Wahl für die Tritium-Bestimmung im Urin dar. Voraussetzung dafür ist ein Flüssigkeits-Szintillations-Zähler mit mindestens zwei spektrometrisch einstellbaren Energiebereichen, von denen der eine auf das Tritium-Spektrum (Tritium-Kanal) und der andere auf das Impulsspektrum oberhalb der Tritium-Impulsenergien (Standard-Kanal) eingestellt wird. Die Impulsrate im Standard-Kanal wird bei Meßreihen von Proben mit gleichem Tritiumgehalt und zunehmendem Quench gegen die Impulsausbeute im Tritium-Kanal aufgetragen und daraus eine Quench-Kurve konstruiert.

In dem bei Urinmessungen interessierenden Bereich verlief die gefundene Quench-Kurve weitgehend linear. Sie kann deshalb auch für Urine mit unterschiedlich hohem Quench verwendet werden. Die aufwendige Vorbereitung der Urinproben durch Destillation oder Filtration ergab demgegenüber keine höhere Meßgenauigkeit.

Die Untersuchungen zeigten, daß die Löschwirkung von Urinproben in erster Linie vom Wassergehalt der Meßproben abhängt (chemischer Quench), während die Färbung des Urins (Farb-Quench) eine deutlich geringere Auswirkung hat.

Anhand der Quenchkurve wurde die Aktivitätsmenge in den Urinproben gemessen und daraus der Verteilungsraum des verabreichten Tritium-Wassers als Maßzahl für das Ganzkörperwasser (GKW) errechnet.

Bei Untersuchungen an 30 Patienten ohne erkennbare Störung des Wasserhaushaltes wurde ein GKW-Mittelwert von 57,2 % des Körpergewichtes bei einer Streuung zwischen 47,5 und 68,7 % ermittelt. Die entsprechenden Werte für 12 Männer innerhalb dieses Kollektivs waren 59,5 % (51,5-68,7) und für 18 Frauen 55,1 % (47,5-63,1). Eine Einteilung nach Altersgruppen ergab folgende Mittelwerte: A (17-30 Jahre): 59,0%, B (31-60 Jahre): 57,2 % und C (61-70 Jahre): 55,3 %, wobei die für die Frauen errechneten Mittelwerte jeweils unter denen der Männer blieben. In einem zweiten Kollektiv von 14 Patienten mit nachgewiesener Wasserretention lag der GKW-Wert bei 67,7 % (59,8-74,1 %) des Körpergewichtes. Aus zwei Untersuchungen von adipösen Patienten errechnete sich ein Wert von 47,3 % für das Gesamtkörperwasser.

Bei drei Patienten mit Adipositas und Wassereinlagerung lag das GKW bei 53,8 % des Körpergewichtes. Die GKW-Werte von fünf untergewichtigen Patienten streuten um einen Mittelwert von 70,7 %. Die Ergebnisse stimmen mit den Angaben im Schrifttum gut überein.

Die letzte Gruppe umfaßte Patienten, bei denen die Diagnose und der Schweregrad des Krankheitsbildes das Vorliegen von Wassereinlagerungen wahrscheinlich machten, ohne daß diese durch andere Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden konnten. Es handelte sich insbesondere um Herz- und Lungenkrankheiten, daneben um Nieren- und Darmerkrankungen sowie Stoffwechselstörungen.

Bei der beschriebenen Methode zur Messung des Gesamtkörperwassers am lebenden Menschen werden nur kleine Tritiumdosen verabreicht, die weit unter der zur Diagnostik empfohlenen Höchstdosis von 2000 μ C liegen. Da nur Urinproben gemessen werden, ist die Belästigung des Patienten denkbar gering.

Die Methode stellt hinsichtlich der technischen Durchführung vergleichsweise geringe Anforderungen und kann deshalb auch

von kleineren Laboratorien routinemäßig durchgeführt werden. Sie erlaubt den Nachweis von Wasserretentionen unterhalb der klinischen Nachweisgrenze und eignet sich zur Verlaufskontrolle von Krankheiten mit Störungen des Wasserhaushaltes und zur Beurteilung des Therapieerfolges.

G) LITERATURVERZEICHNIS

1. BEHNKE, A.R., FEEN, B.G. und WELHAM, W.C.: The Specific Gravity of Healthy Men: Body Weight Volume as an Index of Obesity. J.Amer.Med. Ass. 118,495 (1942)
2. v.BEZOLD, A.: Zschr.wiss.Zoolog. 8,487 (1857) zit. nach 8
3. BISCHOFF, E.: Zschr.Rat.Med. 75,20 (1863) zit. nach 8
4. BOLING, E.A., TAYLOR, W.L., ENTEMAN, C. und BEHNKE jr., A.R.: Total Exchangeable Potassium and Chloride and Total Body Water in Healthy Men of Varying Fat Content. J.Clin.Invest. 41,1840 (1962)
5. BRODA, E.: Radioaktive Isotope in der Biochemie. Verlag Franz Deuticke, Wien 1958
6. BRODIE, B.B., BERGER, E.Y., AXELROD, J., DUNNING, M.F., POROSOWSKA, Y. und STEELE, J.M.: Proc.Soc. Exper.Biol.Med. 77,794 (1951) zit. nach 8
7. LÜTTNER, K. und LANGER, H.: Körperwasserbestimmungen mit Tritium, Zschr.inn.Med. 20,176 (1965)
8. BUTLER, H.L. und LEROY, J.H.: Observation of Biological Half Life of Tritium. Hlth Phys. 11,4 (1965)
9. BRUNNER, H.: Séminaire sur la protection contre les dangers du tritium, Le Vesinet, 1964 Seite 10-16, zit. nach 42
10. CREMER, M. und TOUSSAINT, CH.: Mésure simultanée de l'eau totale, du sodium et du potassium échangeable en clinique. Acta Clin.Belg. 19,116 (1964)
11. EDELMAN, J.S., OLNEY, J.M., JAMES, A.H., BROOKS, L. und MOORE, F.D.: Body Composition: Studies in

the Human Being by the Dilution Principle
Science 115,447 (1952)

12. FENNER, E. und NEUDERT, H.: Zählrohre und Szintillations-
zähler, Verlag G. Braun, Karlsruhe 1954
13. GERHARDT, F. und FEINE, U.: Bestimmung des Ganzkörper-
wasser-Gehaltes mit Tritium aus Blut- und
Urinproben. Ärztl.Forsch. 21,101 (1967)
14. GORDON, C.F. und WOLFE, A.L. Anal.Chem. 32,574 (1960)
zit. nach 40
15. HAYES, F.N.: Solutes and Solvents for Liquid
Scintillation Counting Packard Technical
Bulletin, April 1963, Nr. 1
16. HERZER, R. und HABERICH, F.J.: Enterale Aufnahme und
renale Ausscheidung von Tritium-markiertem
Wasser bei wachen Ratten. Pflügers Arch.
Physiol. 292,277 (1966)
17. v.HEVESÝ, G.: Radioactive Indicators, Verlag Interscience
Publishers Inc., New York, 1948
18. v.HEVESÝ, G. und HOFER, E.: Die Verweilzeit des Wassers
im menschlichen Körper, Klin.Wschr. 13,1524
(1934)
19. v.HEVESÝ, G. und JACOBSON, C.F.: Acta physiol.Scand.
(Stockh.) 1,11 (1940) zit. nach 13
20. v.HEVESÝ, G. und JACOBSON, C.F.: Acta physiol.Scand.
(Stockh.) 1,11 (1940) zit. nach 14
21. JOB, V. und SWANSON, W.W.: Amer.J.Dis.Child. 47,302(1934)
zit. nach 8
22. KALLMANN, H.: Quantitative Measurements with
Scintillations Counters. Phys.Rev. 75,623
(1949)
23. KALLMANN, H. und FURST, M.: Fluorescent Liquids for
Scintillation Counters. Nucleonics 8,31
(1951)

24. KALLMANN, H. und FURST, M.: The Basic Process Occuring in the Liquid Scintillator.
in: Liquid Scintillations Counting Herausgeber: BELL, C.G. und HAYES, F.N.
Pergamon Press London, New York, Paris, Los Angeles (1958)
25. LAVIETES, P.H., D'ESOPPO, L.M. und HARRISON, H.E.:
J.Clin.Invest. 14,251 (1935) zit. nach 31
26. LEVITT, M.F. und GAUDINO, M.: Amer.J.Med. 9,208 (1950)
zit. nach 28
27. MAXWELL, M.H. und KLEEMAN, CH. R.: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Verlag Mc Graw-Hill Book Company, New York, Toronto, London (1962)
28. MERTZ, D.P.: Die extracelluläre Flüssigkeit. Biochemie und Klinik. Verlag G. Thieme, Stuttgart 1962
29. MITCHELL, H.H., HAMILTON, T.S., STEGGERDA, F.R. und BEAU, H.W.: The Chemical Composition of the Adult Human Body and its Bearing on the Biochemistry of Growth.
J.Biol. Chem. 158,625 (1945)
30. MOORE, F.D., OLESEN, K.H., Mc MURREY, J.D., PARKER, H.V., BALL, M.R. und BOYDEN, C.M.: The Body Cell Mass and its Supporting Environment Verlag: W.B. Saunders Company, Philadelphia-London (1963)
31. MOENS, R.S., BUSSET, R., COLLET, R.A., NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. und MACH, R.S.:
Détermination de l'eau totale par la méthode à l'eau tritiée. Schweiz.med. Wschr. 93,932 und 965 (1963)

32. O'MEARA, M.P., BIRKENFELD, L.W., GOTCH, F.A. und EDELMAN, J.S.: The Equilibration of Radiosodium (Na^{24}), Radiopotassium (K^{42}) and Deuterium Oxyde (D_2O) in Hydropic Human Subjects. J.Clin.Invest. 36,784(1957)
33. PACE, N., KLINE, L., SCHACHMANN, H.K. und HARFENIST, M.: J.Biol.Chem. 168,459 (1947) zit. nach 31
34. PACE, N. und RATHBUN, E.N.: Studies on Body Composition. III. The Body Water and Chemically Combined Nitrogen Content in Relation to Fat Content J. Biol. Chem. 158,685 (1945)
35. PAERISCH, M., BÜTTNER, K., LANGER, H. und BOTHE, H.K.: Körperwasserbestimmungen beim Menschen mit Hilfe von Tritium. Pflügers Arch. Physiol. 281,374 (1964)
36. PAWAN, G.L.S.: A Comparative Study of Non-Isotope Methods of TBW Measurements in Man Brit.J.Radiol. 38,451 (1965)
37. PINSON, E.A.: Water Exchanges and Barriers as Studied by the Use of Hydrogen Isotopes Physiol.Rev. 32,123 (1952)
38. PINSON, E.A. and ANDERSON, E.C.: The Body Absorption, Distribution and Excretion of Tritium in Man and Animals The Atomic Energy Commission Report LA 12 - 18 (1951) zit. nach 8
39. PINSON, E.A. and LAUGHAM, W.H.: Physiology and Toxiology of Tritium in Man, J,Appl. Physiol. 10,108 (1957)
40. RAPKIN, E.: Liquid Scintillation Measurement of Radioactivity in Heterogeneous Systems, Packard Technical Bulletin, März 1963,Nr.5

41. RAPKIN, E.: The Determination of Radioactivity in Aqueous Solutions, Packard Technical Bulletin, March 1963 Nr. 6
42. Recommendations of the Intern. Comm. on Radiological Protection, ICRP Publication 2, Report of Committee II on Permissible Dose of Internal Radiation. Verlag Pergamon Press London, New York, Paris, Los Angeles (1959)
43. RIESENFELD, E.H.: Lehrbuch der anorganischen Chemie Rascher Verlag, Zürich 1943
44. ROBERTS, J.E., FISCHER, K.D. und ALLEN, T.H.: Tracer Methods for Estimation, Total Water Exchange in Man. Physics in Med. u. Biol. 3, 7 (1958)
45. SCHIEFERDECKER, H.: Nachweis von Tritium im Urin, Kernforschungszentrum Karlsruhe. Externer Bericht 23, 66-1 Okt. 1966
46. SCHMEISER, K.: Radioaktive Isotope. Ihre Herstellung und Anwendung. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
47. SCHMEISER, K.: Nachweis radioaktiver Isotope in: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Band I, Herausgeber SCHWIEGK, H. und TURBA, A., Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953
48. SIEBECK, R. in: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Herausgeber: BETHKE und v. BERGMANN, Verlag Julius Springer, Berlin 17, 161 (1926)
49. SIMPSON, J.D. und TOTHILL, P.: Measurement of Total Body Water and Extracellular Space, with Application to the Determination of Intracellular pH.

50. SKELTON, H.: Arch.Int.Med. 40,140 (1927) zit. nach 8
51. SOBERMANN, R.J., BRODIE, B.B., LEVY, B.B., AXELROD, J.,
HOLLANDER, V. und STEELE, J.M.:
J.Biol.Chem. 179,31 (1949) zit. nach 8 und
31
52. THREEFOOT, S.A.: Some Factors Influencing Interpretation
of Studies of Body Water and Electrolytes
with Isotopic Tracers.
Progr. Cardiovasc. Dis. 5,32 (1962)
53. VAUGHAN, B.E. und BOLING, E.A.: Rapid Assay Procedures
for Tritium-Labeld Water in Body Fluids.
J.Lab.Clin.Med. 57,159 (1961)
54. WESTPHAL, W.H.: Kleines Lehrbuch der Physik. Springer
Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961
4. Aufl.
55. WOLF, A.V.: Thirst. Verlag Charles C.Thomas,
Springfield, III. 1958, zit. nach 2

Herrn Professor Dr. med. A. H E Y M E R danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas
und Herrn Dr. med. G.H. L E I S T N E R für seine
wertvollen Anregungen und hilfsbereite Unterstützung
bei der Ausführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Als zweites Kind des Prokuristen Hans Blasberg und seiner Ehefrau Hilde, geb. Barth, wurde ich, Hans-Otto B l a s b e r g am 22.9.1940 in Bielefeld geboren.

Im Frühjahr 1947 wurde ich eingeschult, besuchte bis 1951 die Volksschule und bis Februar 1961 den naturwissenschaftlichen Zweig des Helmholtz-Gymnasiums in Bielefeld und legte dort am 16.2.1961 die Reifeprüfung ab.

Mein medizinisches Studium begann ich im Sommer-Semester 1961 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und bestand hier am 24.4.1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 21.4.1964 die ärztliche Vorprüfung. Nach zwei klinischen Semestern in Bonn studierte ich im Sommersemester 1965 an der Wiener Universität, kehrte im November 1965 an die Bonner Hochschule zurück und beendete mein Studium am 20.7.1967 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Als Medizinal-Assistent war ich an der Orthopädischen Universitäts-Klinik, Bonn, an der Medizinischen Poliklinik, Bonn, auf der inneren Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder zu Montabaur und an der Universitäts-Frauenklinik, Bonn tätig. Zur Zeit arbeite ich an der Chirurgischen Universitäts-Klinik, Bonn als Medizinal-Assistent.

